

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. A. Kampik

**Patientenpräferenzen und visuelle Lebensqualität
bei der Behandlung neu diagnostizierter neovaskulärer altersbedingter
Makuladegeneration mit Ranibizumab**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Andrea Eva Hoffmann

aus
Lindenberg im Allgäu
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Kampik

Mitberichterstatter: PD Dr. Martin Fegg
Prof. Dr. Arnd Gandorfer

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Christoph Hirneiß
Dr. med. Armin Wolf

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2013

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	8
1.1	Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD).....	8
1.2	Therapie mit Anti-VEGF Wirkstoffen	10
1.3	Visuelle Lebensqualität.....	12
2	Zielsetzung.....	15
3	Patienten und Methoden	16
3.1	Studiendesign und Patientenkollektiv.....	16
3.1.1	Einschlusskriterien.....	16
3.1.2	Ausschlusskriterien.....	17
3.2	Klinische Diagnostik	18
3.2.1	Bestkorrigierter Fernvisus nach ETDRS	18
3.2.2	30°– Fundusfoto	20
3.2.3	Spectralis™ OCT	20
3.2.4	Preferential Hyperacuity Perimeter™ (PreView PHP™)	22
3.3	Fragen an die Patienten	26
3.3.1	Risikofaktoren AMD	26
3.3.2	Visusentwicklung und subjektiver Seheindruck im Verlauf.....	26
3.3.3	Metamorphopsienentwicklung und subjektiver Seheindruck im Verlauf.....	27
3.3.4	Patientenzufriedenheit.....	27
3.4	Erfassung der Lebensqualität	28
3.4.1	Visual Function Questionnaire 25 (VFQ–25)	28
3.4.2	EQ–5D – Fragebogen und visuelle Analogskala.....	30
3.4.3	Standard Gamble (SG)	31
3.4.4	Time trade–off (TTO)	33
3.5	Statistik und Auswertung	34
4	Ergebnisse.....	35
4.1	Deskription des Patientenkollektivs	35
4.2	Prävalenz der Risikofaktoren für AMD.....	36
4.3	Visusentwicklung und subjektiver Seheindruck im Verlauf.....	37
4.3.1	Entwicklung des Visus	37

4.3.2	Visus und subjektiver Seheindruck im Verlauf	38
4.4	Metamorphopsienentwicklung und subjektiver Seheindruck im Verlauf.....	40
4.4.1	Entwicklung der Metamorphopsien	40
4.4.2	Metamorphopsien und subjektiver Seheindruck im Verlauf.....	41
4.5	Patientenzufriedenheit.....	42
4.6	Entwicklung der Lebensqualität.....	45
4.6.1	VFQ 25 – Fragebogen.....	45
4.6.2	Patientenpräferenzen.....	47
4.7	Korrelationen und Vergleiche	51
4.7.1	Vergleich subjektive Visusänderung und objektiver Visusverlauf	51
4.7.2	Vergleich der Metamorphopsienänderung objektiv versus subjektiv	52
4.7.3	Korrelation von objektiver Visusänderung und objektiver Metamorphopsienänderung	53
4.7.4	Visus und Lebensqualität	54
4.7.4.1	Korrelation Visusänderung und Änderung der Lebensqualität	54
4.7.4.2	Vergleich objektive Visusänderung und objektive Lebensqualitätsänderung.....	55
4.7.4.3	Vergleich subjektive Visusänderung und objektive Lebensqualitätsänderung	56
4.7.5	Metamorphopsien und Lebensqualität	57
4.7.5.1	Korrelation Metamorphopsienänderung und Änderung der Lebensqualität.....	57
4.7.5.2	Vergleich objektive Metamorphopsienänderung und Lebensqualitätsänderung	58
4.7.5.3	Vergleich subjektive Metamorphopsienänderung und Lebensqualitätsänderung ...	59
5	Diskussion.....	60
5.1	Patientenkollektiv	60
5.2	Risikofaktoren für AMD.....	62
5.3	Visusentwicklung und subjektiver Seheindruck im Verlauf.....	64
5.4	Metamorphopsienentwicklung und subjektiver Seheindruck im Verlauf.....	65
5.5	Patientenzufriedenheit.....	67
5.6	Entwicklung der Lebensqualität.....	69
5.6.1	VFQ 25 – Fragebogen.....	69
5.6.2	Patientenpräferenzen.....	71
5.7	Korrelationen und Vergleiche	74
5.7.1	Vergleich subjektive Visusänderung und objektiver Visusverlauf	74
5.7.2	Vergleich der Metamorphopsienänderung objektiv versus subjektiv	74
5.7.3	Korrelation von objektiver Visusänderung und objektiver Metamorphopsienänderung	75

5.7.4	Diskussion von Visus und Lebensqualität	76
5.7.5	Diskussion von Metamorphopsien und Lebensqualität	77
5.8	Ausblick.....	79
6	Zusammenfassung.....	80
7	Literaturverzeichnis	81
8	Anhang.....	88
8.1	Abbildungsverzeichnis.....	88
8.2	Tabellenverzeichnis	89
8.3	Fragebögen und Nutzwertinstrumente	90
9	Danksagung.....	101

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
CNV	Choroidale Neovaskularisation
EQ-5D	EuroQol-Fragebogen („Euro Quality of Life“), nutzwertbasierter Fragebogen
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FLA	Fluoreszenzangiographie
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
IQR	Interquartilsabstand („inter quartile range“)
logMAR	Logarithmisierte „mean angle of resolution“ (Auflösungswinkel)
NEI VFQ-25	Visual Functioning Questionnaire 25 des National Eye Institutes
nvAMD	neovaskuläre Form der altersbedingten Makuladegeneration
OCT	Optische Kohärenztomographie
PHP	Preferential Hyperacuity Perimeter (zur Erfassung von Metamorphopsien)
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RPE	Retinales Pigmentepithel
SG	Standard Gamble
TTO	Time trade-off Verfahren
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
VFQ-25	Visual Functioning Questionnaire 25 des National Eye Institutes
vrQoL	visuelle Lebensqualität (vision related quality of life)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

1 Einleitung

1.1 Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Ursache für Erblindung und schwere Sehbehinderung bei Erwachsenen in der industrialisierten Welt (Finger et al., 2011). Die Prävalenz der AMD nimmt mit zunehmendem Alter stark zu. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Mit dem allgemeinen Ansteigen der Lebenserwartung ist auch eine Zunahme der Erkrankungsfälle an AMD zu erwarten (Friedman et al., 2004).

Die AMD ist eine Erkrankung der Netzhaut, die bei komplexem Vererbungsmodus teilweise erblich bedingt ist. Weitere Risikofaktoren sind chronischer Nikotinabusus, UV-Licht-Exposition, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Fehlregulationen des Komplementsystems sowie oxidativer Stress.

Pathogenetisch entsteht die altersbedingte Makuladegeneration als Folge einer Überlastung des retinalen Pigmentepithels (RPE) im Alter. Das RPE baut die abgestoßenen Scheibchen der Rezeptoraußenglieder ab. Wenn dieser Abbauprozess aufgrund von Insuffizienz des RPEs gestört ist, häufen sich Abbauprodukte in Form von Drusen an. Das RPE wird durch Stoffwechselprodukte geschädigt und es kommt zu degenerativen Veränderungen, die zu einer Verdickung der Bruch-Membran führen, was ihre Durchlässigkeit vermindert und den Abtransport von Flüssigkeiten in die Choroidea behindert. Inflammatorische Prozesse führen zu einer weiteren Schädigung der Bruch-Membran, so dass die Abdichtung zur Choriokapillaris nicht mehr aufrecht erhalten werden kann und pathologische Gefäße einsprossen.

Bei der AMD unterscheidet man zwei Formen:

- 1) Die trockene Form betrifft circa 85% der Augen. Dabei kommt es zu einer schleichenden Atrophie des RPEs und der sensorischen Netzhaut. Die trockene Form schreitet langsam voran. Erst nach Jahren kann es zu einer Sehverschlechterung kommen.
- 2) Die neovaskuläre (feuchte) Form (nvAMD) betrifft circa 15% der Augen. Sie verläuft meist akut und führt zu einer raschen Sehverschlechterung. Durch Lücken im RPE und in der Bruch-Membran wachsen pathologische, neu gebildete Gefäße aus der Choriokapillaris unter die zentrale Netzhaut ein (choroidale Neovaskularisationen, CNV). Die Gefäßschlingen können wegen ihres schlechten Wandaufbaus Flüssigkeit absondern oder bluten und die zentrale Netzhaut zerstören. Der Name „feuchte“ AMD kommt daher, dass sich Flüssigkeit aus der Choriokapillaris in der Netzhaut (mit Ausbildung eines

Netzhautödems) oder unter der Netzhaut (Ausbildung einer Pigmentepithelabhebung) sammelt.

Wichtigstes klinisches Symptom der AMD ist ein zentraler Ausfall des Gesichtsfelds (Skotom), der mit der Zeit immer größer wird. Patienten mit AMD sehen gerade Linien gebogen oder verzerrt (Metamorphopsien), Gesichter verschwimmen und Buchstaben werden unscharf oder verschwinden.

Das Ausmaß und die Zu- oder Abnahme von Metamorphopsien kann anhand eines Preferential Hyperacuity Perimeters (PHP) quantifiziert werden (Loewenstein et al., 2003). Das PHP ist ein automatisierter Gesichtsfeldtest auf Metamorphopsien und besitzt eine gute Sensitivität in der Früherkennung der nvAMD (Alster et al., 2005).

Die späten Stadien der Erkrankung führen zu einem fortschreitenden Verlust des zentralen Sehvermögens, was die Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens erheblich beeinträchtigt und zu einem Verlust von Unabhängigkeit und Lebensqualität führt (M. M. Brown et al., 2006).

1.2 Therapie mit Anti-VEGF Wirkstoffen

Die neovaskuläre Form der AMD beginnt mit einer Schädigung der äußeren Zellen der Retina und des RPEs. Über eine Kaskade inflammatorischer und angiogener Prozesse kommt es zu einer Neovaskularisation unter der Makula. Der Grundmechanismus für die Entwicklung der CNV ist die ununterbrochen ablaufende, deregulierte Angiogenese. Ein Auslöser der Angiogenese im Auge ist oxidativer Stress, welcher die Hochregulierung und Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors („vascular endothelial growth factor“, VEGF) und anderer angiogener Faktoren stimuliert (A. Das et al., 2003; Kannan et al., 2006).

Neben oxidativem Stress scheint auch eine chronische Entzündung des RPE und eine Fehlregulation des Komplementsystems in verschiedenen Stadien der Erkrankung eine Rolle zu spielen. Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGFs) sind jedoch die spezifischsten und potentesten Regulatoren der Angiogenese. Sie können durch die intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren wie Ranibizumab, Bevacizumab oder VEGF-Trap gehemmt werden (Dias et al., 2011).

Insbesondere VEGF-A ist ein wichtiger Angriffspunkt für Therapien bei nvAMD. Neben VEGF-A existieren weitere Formen des VEGF, wie VEGF-B, -C, oder -D, die zum Beispiel bei der Lymphangiogenese oder in der Embryonalentwicklung eine Rolle spielen.

Ranibizumab hemmt die Angiogenese im Auge, indem es die Bindung des VEGF-A an seine Rezeptoren auf der Oberfläche derjenigen Endothelzellen blockiert, die die Blutgefäße der Choriokapillaris bilden. Ranibizumab ist ein monoklonales Antikörper-Fab-Fragment, das speziell für die Anwendung im Auge entwickelt wurde. Als kleines Molekül durchdringt es alle Schichten der Netzhaut und hemmt die Wirkung aller biologisch aktiver Isoformen von VEGF-A (Witmer et al., 2003).

Ranibizumab ist für die Behandlung der nvAMD zugelassen, Bevacizumab, ein ebenfalls wirksamer Anti-VEGF-Antikörper, wird im „off-label use“ verwendet. Die intravitreale Injektion von Ranibizumab ist eine etablierte und wirkungsvolle Therapie der neovaskulären Verlaufsform (Rosenfeld et al., 2006). Das Sehvermögen von Patienten mit neovaskulärer AMD kann dadurch stabilisiert oder sogar verbessert werden (D. M. Brown et al., 2006).

Durch Injektion von 0,5 mg Ranibizumab in den Glaskörperraum wird eine hohe Konzentration an der Netzhaut erreicht. Der Wirkstoff muss zunächst im Abstand von vier Wochen insgesamt drei Mal gespritzt werden. Danach können weitere Injektionen in Abhängigkeit vom klinischen Bild indiziert sein.

Die vom Berufsverband der Augenärzte und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft empfohlene Behandlungsrichtlinie für nvAMD empfiehlt initial drei monatliche Injektionen („loading phase“), gefolgt von einer Erhaltungsphase mit monatlicher eingehender Diagnostik inklusive Visusbestimmung, Funduskopie, OCT und Fluoreszenzangiographie, anhand derer individuell über die Notwendigkeit einer weiteren Ranibizumab-Injektion entschieden wird (pro re nata - Schema). Es sollte immer dann eine erneute Injektion erfolgen, wenn subretinale Flüssigkeit, eine diffuse Verdickung der zentralen Netzhaut, eine Zunahme intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräume, die Zunahme einer Pigmentepithelabhebung, eine neue sub- oder intraretinale Blutung oder einer Visusreduktion durch klinische Zeichen der nvAMD vorliegt (DOG et al., 2010; DOG et al., 2009).

Wegen der steigenden Inzidenz der nvAMD, der vielfach erforderlichen Injektionen und dem hohen Preis des Medikaments ist die Behandlung mit Ranibizumab für das Gesundheitswesen mit hohen Kosten verbunden (Neubauer et al., 2010).

1.3 Visuelle Lebensqualität

Lebensqualität bezeichnet das Zusammenwirken von psychischen, physischen, sozialen und emotionalen Komponenten des Wohlbefindens (Bullinger, 2006). Neben Laborwerten, Testergebnissen und Symptomen kann Gesundheit auch subjektiv erfasst werden. Der individuell erlebte Gesundheitszustand bezeichnet die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität („health related quality of life“ – hrQoL) leitet sich dabei aus der allgemeinen Gesundheitsdefinition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1946 ab, in der Gesundheit als ein „Zustand vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht allein das Fehlen von Krankheit und Gebrechen“ beschrieben wird (WHO, 1946).

Der Verlust von Lebensqualität durch die Erkrankung an AMD wird laut G. C. Brown et al. häufig unterschätzt. In einer Studie aus dem Jahr 2005 ermittelte er anhand der time trade-off-Methode (TTO) den Effekt der AMD auf die Lebensqualität der Patienten. Leichte AMD verursachte durchschnittlich eine 17%ige Reduktion des TTO Wertes, vergleichbar mit der Reduktion bei moderater Angina pectoris oder symptomatischer HIV-Infektion. Mittelschwere AMD verursachte einen 40%igen Abfall des TTO Wertes, vergleichbar mit schwerer Angina pectoris oder Dialysepatienten. Sehr schwere AMD bedingte einen deutlichen Abfall des TTO Wertes von durchschnittlich 63%, vergleichbar mit Prostatakrebs im Endstadium oder einem schwerem Apoplex, der einen Patienten bettlägerig, inkontinent und pflegebedürftig macht (G. C. Brown et al., 2005).

Patienten mit nvAMD zeigen einen signifikanten Verlust an Lebensqualität und einen gesteigerten Bedarf an Unterstützung im alltäglichen Leben verglichen mit einer Kontrollpopulation ohne AMD (Lotery et al., 2007). Weiterhin sind Erblindung und schwere Sehbehinderung assoziiert mit einem vermehrten Auftreten von Depressionen, niedrigerer Zufriedenheit und reduziertem Aktivitätsniveau (Brody et al., 2001).

In der Augenheilkunde geben Messmethoden zur Erfassung der visuellen Lebensqualität („vision related quality of life“ = vrQoL) zusätzliche Informationen. Die Bestimmung der visuellen Lebensqualität liefert Informationen über das Ausmaß der Beeinträchtigung durch das verminderte Sehvermögen im Alltag und die daraus resultierende psychische Belastung. Schon geringe Einschränkungen des Sehvermögens (dazu zählen Lichtempfindlichkeit, Farbhören, Kontrastempfindlichkeit und die Gesamtqualität des Sehvermögens) können zu einer Abnahme der visuellen Lebensqualität führen (Hirneiss, 2010).

Darüber hinaus kann man mit Hilfe der visuellen Lebensqualität den subjektiv empfundenen Therapieerfolg nach einer augenärztlichen Behandlung erfassen (Hirneiss et al., 2003).

Ein positiver Effekt der Behandlung mit Ranibizumab auf die visuelle Lebensqualität von Patienten mit nvAMD wurde in mehreren Studien bestätigt (Chang et al., 2007), (Bressler et al., 2010).

Es existieren zahlreiche Methoden für die Erfassung der visuellen Lebensqualität. Der derzeit am häufigsten eingesetzte Fragebogen zur Ermittlung der visuellen Lebensqualität ist der National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 (VFQ-25). Der VFQ-25 ist ein psychodiagnostischer Fragebogen des National Eye Institutes (USA) zur Messung der visuellen Lebensqualität. Er erfüllt die Kriterien für Objektivität und Reliabilität (C. M. Mangione et al., 1998), (C. M. Mangione et al., 2001) und ist laut Finger et al. das meistverwendete (etwa 29% aller ophthalmologischer Studien zur Lebensqualität) und am besten validierte psychometrische Instrument (2008).

Ein weiterer Ansatz, um die Lebensqualität von Patienten zu ermitteln, ist die Nutzwert-Analyse. Nutzwerte des Gesundheitsstatus werden anhand der relativen Präferenzen eines Individuums für verschiedene Gesundheitszustände bestimmt. Nutzwerte, Patientenpräferenzen und „utilities“ werden oft synonym gebraucht. Der Begriff „utility“ stammt aus der philosophischen Richtung des Utilitarismus des 19. Jahrhunderts (Hirneiss, Neubauer, et al., 2006). Der Nutzwert wird in der Einheit „Util“ gemessen.

Etablierte Methoden um Nutzwerte in der Augenheilkunde zu bestimmen sind die Time trade-off Methode (TTO), Standard Gamble (SG) oder der Euro Quality of Life Questionnaire (EQ-5D) (G. C. Brown, 2000), (M. M. Brown et al., 2001).

Die TTO Methode zur Nutzwertbestimmung ist eine effektive Methode um die Lebensqualität assoziiert mit Sehverlust zu bestimmen (G. C. Brown, 2000). Mit dem SG ermittelt man die Bereitschaft ein Risiko von Tod oder einseitiger Erblindung einzugehen, wenn man im Gegenzug die Möglichkeit bekommt vollkommene Gesundheit oder perfektes Sehen zu erlangen (Lee et al., 2008). Man erhält Nutzwerte als Maß für die Lebensqualität.

Der EQ-5D Fragebogen ist ein weitverbreitetes Instrument für die Beschreibung und Bewertung von Gesundheit, der von der EuroQol-Gruppe anhand von elf Bevölkerungsbefragungen in verschiedenen europäischen Ländern entwickelt wurde (Greiner et al., 2003).

Gesundheitsökonomien differenzieren in ihren wirtschaftlichen Bewertungen häufig zwischen dem Nutzen einer Therapie des schlechteren und des besseren Auges (Hurley et al., 2008).

Man nimmt an, dass die Behandlung des schlechter- oder besser-sehenden Auges unterschiedlichen Einfluss auf Patientenpräferenzen und Lebensqualität hat und sich abhängig davon unterschiedliche Kosten-Nutzen-Verhältnisse ergeben (Mitchell et al., 2011).

.

2 Zielsetzung

Mit der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob Nutzwertinstrumente Veränderungen im Verlauf einer Anti-VEGF Behandlung der neovaskulären AMD erfassen können. Bisher gibt es keine Daten zur Entwicklung von Patientenpräferenzen bei der Therapie mit Anti-VEGF.

Zu diesem Zweck wurde mit Hilfe einer Auswahl der wichtigsten Nutzwertinstrumente der Effekt der Ranibizumab-Therapie auf die visuelle Lebensqualität von Patienten mit neu diagnostizierter nvAMD ermittelt.

Ein weiteres Ziel der Studie war zu erfassen, ob die Therapie des besser- oder des schlechtersehenden Auges einen unterschiedlichen Einfluss auf durch Nutzwertinstrumente bestimmte Patientenpräferenzen hat. Dies hätte entscheidende Auswirkungen auf die ökonomische Bewertung ophthalmologischer Interventionen.

Zudem sollte untersucht werden, wie sich eine Veränderung von Visus und Metamorphopsien auf die visuelle Lebensqualität der Patienten auswirkt.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

In die prospektive Studie eingeschlossen wurden 62 Patienten mit neu diagnostizierter neovaskulärer AMD, die sich im Zeitraum vom 15.08.2008 bis 01.08.2009 in der Makula-Sprechstunde der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München zu ihrer ersten Ranibizumab-Injektion vorstellten. Die Patienten erhielten die aktuelle Standardtherapie von drei intravitrealen Injektionen mit Ranibizumab 0,5 mg im Abstand von je vier Wochen. Die Untersuchungszeitpunkte waren unmittelbar vor der 1. Injektion (Baseline) und vier Wochen nach der 3. Injektion (Follow-up), da klinische Studien der Phase III zu Ranibizumab gezeigt hatten, dass der Behandlungseffekt nach den ersten drei Injektionen am größten ist (D. M. Brown, et al., 2006), (Rosenfeld, et al., 2006). Es wurde jeweils nur ein Auge pro Patient eingeschlossen.

3.1.1 Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, dass die Patienten erstmalig wegen ihrer nvAMD behandelt wurden, also noch keine Vorbehandlung durch intravitreale Injektionen mit Anti-VEGF (wie zum Beispiel Avastin®, Macugen®) oder photodynamische Therapie erfolgt war.

Jeder Patient erhielt mit der Aufklärung vor der Studienteilnahme ein zweiseitiges Informationsblatt, das genau den Zweck der Untersuchungen und das Vorgehen beschrieb. Ein Einschluss in die Studie erfolgte nach schriftlicher Einwilligung. Für die Studie wurde das Einverständnis des Institutional Review Board der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München eingeholt. Die Deklaration von Helsinki wurde befolgt.

Weiterhin musste der Augeninnendruck, bestimmt durch applanatorische Druckmessung mit dem Goldmann-Tonometer, normal sein.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten, die bereits eine Vorbehandlung durch intravitreale Anti-VEGF oder photodynamische Therapie erfahren hatten. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte das Vorliegen einer anderen retinalen Erkrankung, zusätzlich zur vorliegenden AMD, dar. Patienten mit okulärer Hypertension oder Glaukom wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

3.2 Klinische Diagnostik

Im Rahmen der klinischen Untersuchung erfolgte die Bestimmung des bestkorrigierten Fernvisus nach ETDRS-Kriterien, eine Spaltlampenuntersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts, ein 30°-Fundusfoto, eine optische Kohärenz-Tomographie-Aufnahme der Makula (Spectralis™ OCT), eine Fluoreszenzangiographie des Fundus (FLA) sowie eine Quantifizierung der Metamorphopsien durch das PreView PHP™. Untersuchungszeitpunkte waren zur Baseline unmittelbar vor der ersten Injektion und beim Follow-up vier Wochen nach der dritten Injektion.

3.2.1 Bestkorrigierter Fernvisus nach ETDRS

Der Visus (Sehschärfe) ist das Hauptmaß für die Funktion des Sehens. Er wurde mit Hilfe von logMAR ETDRS-Tafeln der Firma Lighthouse International (NY, USA) in vier Metern Abstand ermittelt. ETDRS-Tafeln sind normierte Sehproben-Leuchttafeln mit jeweils fünf Buchstaben („Letters“) pro Zeile, deren Helligkeit und Kontrast genau festgelegt sind. Sie wurden 1982 vom National Eye Institute (NEI) entwickelt, um standardisierte Messungen für die multizentrische „Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study“ (ETDRS) zu gewährleisten (Colenbrander, 2008).

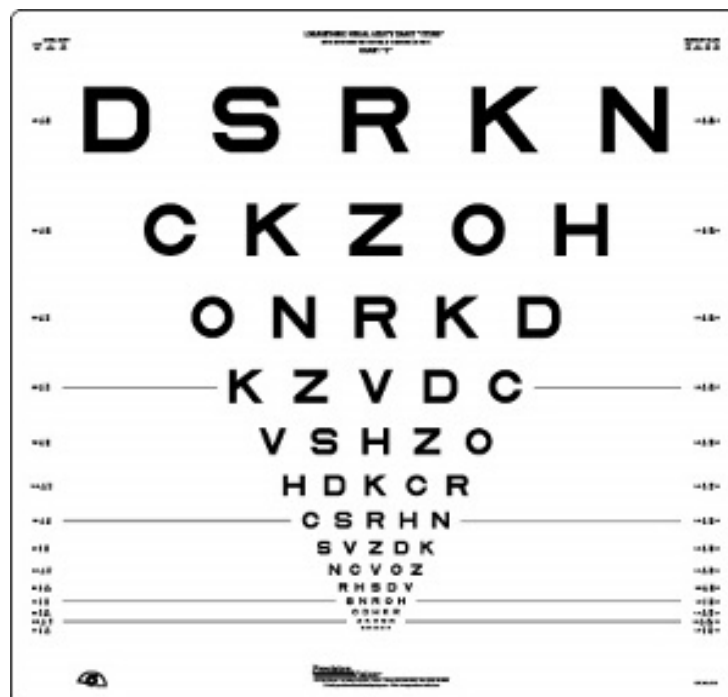


Abb.3.1: ETDRS Chart (www.precision-vision.com, 2011)

Klinisch wird zur Visusdokumentation der Kehrwert des besten Auflösungswinkels notiert (s.u. und siehe Tabelle 3.1). Für statistische Berechnungen benötigt man jedoch eine lineare Skala mit konstanten Abständen. Indem man den Logarithmus der einzelnen Werte verwendet, kann man die logarithmische Progression der Dezimalen in eine lineare Skala verwandeln.

$$\text{LogMAR} = \log_{10}(\text{MAR})$$

Die sogenannte logMAR-Skala ist Standard in wissenschaftlichen Veröffentlichungen.

Im Kontext der physiologischen Optik wird MAR interpretiert als **M**inimum **A**ngle of **R**esolution. MAR ist die Grundlage für die Definition der Sehschärfe:

$$\text{VA} = 1/\text{MAR}$$

Tabelle 3.1: Visuskonversionstabelle: 5 letters = 1 ETDRS-Zeile = 0,1 logMAR;
FZ= Finger zählen möglich, HBW= sieht Handbewegung (Tabelle abgewandelt nach Holladay (1997))

ETDRS (letters)	Visus (dezimal)	logMAR
1	0,05	1,3
5	0,1	1
10	0,125	0,9
15	0,16	0,8
20	0,2	0,7
25	0,25	0,6
30	0,32	0,5
35	0,4	0,4
40	0,5	0,3
45	0,63	0,2
50	0,8	0,1
55	1,0	0
60	1,25	-0,1
	FZ=0,01	2
	HBW=0,001	3

Obwohl logMAR oft als Maßstab für die Sehschärfe bezeichnet wird, ist es eigentlich ein Maßstab für den Sehschärfenverlust. Ein logMAR von 0 bedeutet „kein Verlust“, das heißt Sehschärfe vergleichbar dem Referenzstandard (20/20 beziehungsweise 1,0), während normale Sehschärfe (besser als 20/20 beziehungsweise 1,0) als negative logMAR-Werte repräsentiert wird. Jeder Anstieg um 0,1 logMAR bedeutet eine Zeile Verlust (Colenbrander, 2008).

3.2.2 30° – Fundusfoto

Bei allen Patienten erfolgte standardmäßig eine 30°-Aufnahme des zentralen Fundus des betroffenen Auges inklusive Makula und Papille in Mydriasis durch die Fotoabteilung der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Verwendet wurde dabei die Funduskamera Zeiss FF 450 in der 30° Makula-Einstellung.

3.2.3 Spectralis™ OCT

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nicht-invasives, bildgebendes Untersuchungsverfahren, das Querschnittsbilder der Netzhaut mit einer sehr hohen optischen Auflösung ermöglicht. Es funktioniert ähnlich dem B-Scan des Ultraschalls, jedoch wird statt akustischer Signale Licht einer bestimmten Wellenlänge eingesetzt. Durch die unterschiedliche Reflexion des Lichtes an Grenzflächen erscheinen die Schichten der Netzhaut wie im histologischen Schnitt. Die nichtinvasive Untersuchung ist einfach und schnell durchführbar. Im Gegensatz zum Ultraschall erreicht die OCT eine sehr hohe Auflösung von weniger als 10 Mikrometer, so dass feine Strukturen der Retina abgebildet werden können (Neubauer et al., 2001). Das Spectralis™ OCT gehört zu den Spectral Domain-OCTs, die im Vergleich zu älteren OCT-Verfahren eine höhere Sensitivität und Geschwindigkeit aufweisen und detailliertere Abbildungen erlauben.

Eine Vielzahl von Netzhauterkrankungen lassen sich so zuverlässig darstellen, zum Beispiel Ödeme, Makulaforamina, Abhebungen der sensorischen Netzhaut oder des Pigmentepithels bis hin zu subretinalen Neovaskularisationen (Regatieri et al., 2011).

In der Abteilung für Bildgebung der Augenklinik der Ludwig-Maximilians Universität München wurde bei allen Patienten eine OCT-Aufnahme der Makula am betroffenen Auge angefertigt. Verwendet wurde das Spectralis™ HRA+OCT der Heidelberg Engineering GmbH, Software Version 4.0. Die Bilder dienten zur Sicherung der Diagnose nvAMD und waren Grundlage für die Indikationsstellung der Therapie mit Ranibizumab. (Ein Beispiel für ein SD-OCT bei nvAMD liefern Abbildung 3.2 und 3.3 auf der folgenden Seite.)

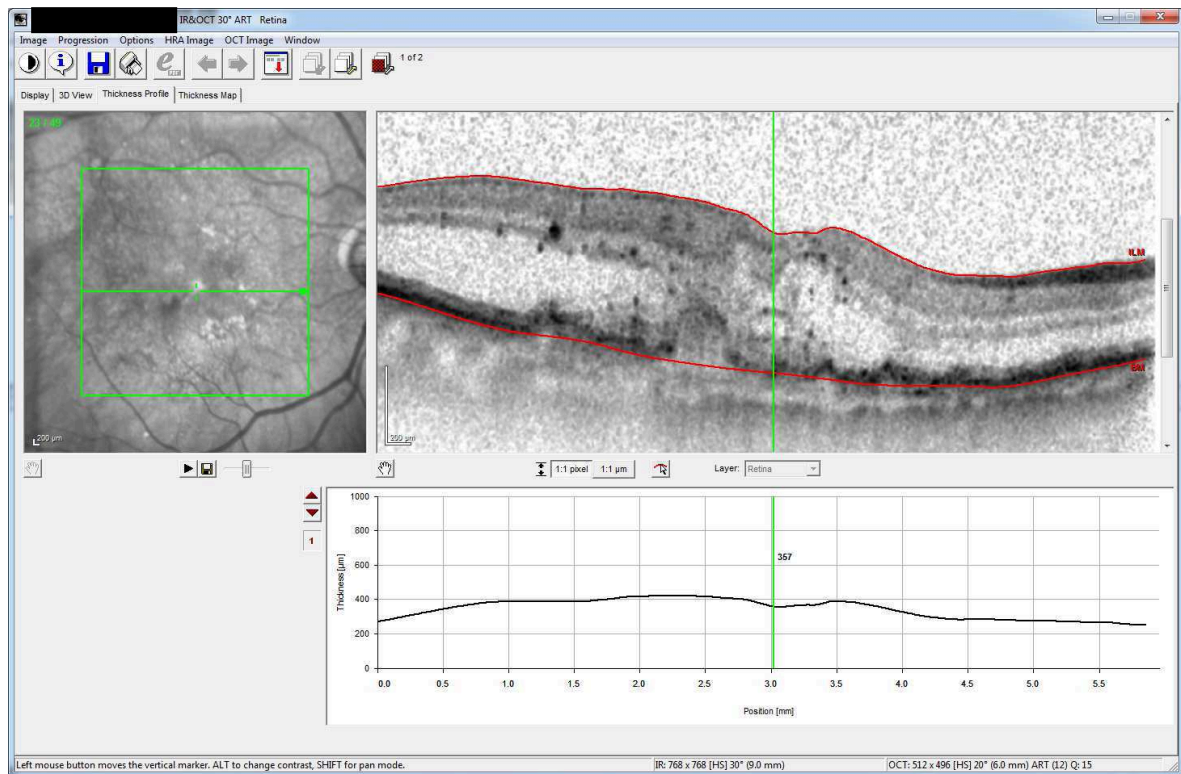


Abb. 3.2: Spectralis™ OCT bei Makuladegeneration: Aufnahme vor Therapie mit Ranibizumab 0,5mg

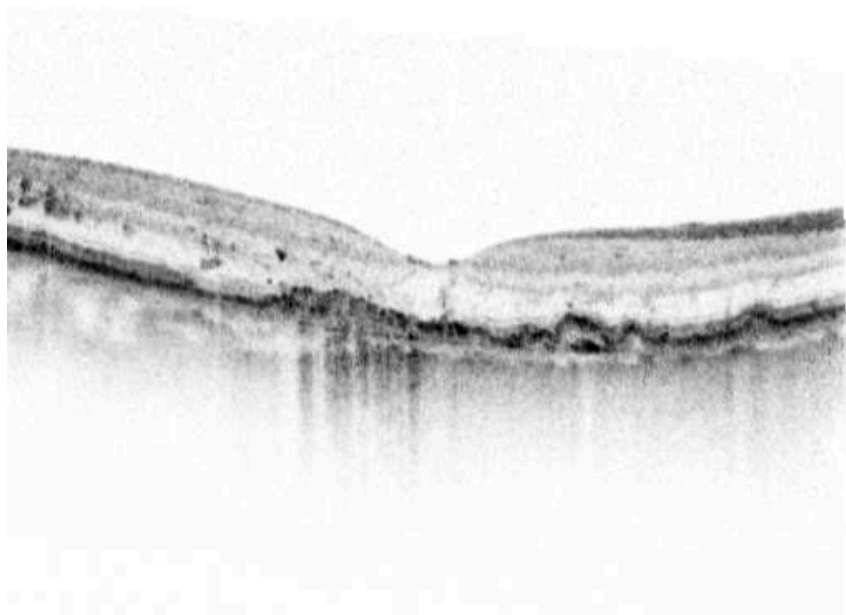


Abb. 3.3: Spectralis™ OCT Aufnahme des selben Patienten nach der Therapie mit Ranibizumab: deutlicher Rückgang der intra- und subretinalen Flüssigkeit (mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Bildgebung, Augenklinik der Ludwig-Maximilians Universität München)

3.2.4 Preferential Hyperacuity Perimeter™ (PreView PHP™)

Das Preferential Hyperacuity Perimeter™ (PreView PHP™) Version 1.4.2, Notal Vision™, hergestellt für Carl Zeiss Meditec Inc, ist ein diagnostisches Gerät zur Erfassung und Überwachung des Fortschreitens der altersbedingten Makuladegeneration. Das PreView PHP™ führt einen automatisierten Gesichtsfeld-Test auf Metamorphopsien durch. Die Ergebnisse des PreView PHP™-Tests sind klinisch validiert. Es besitzt eine gute Sensitivität in der frühzeitigen Erkennung einer neovaskulären AMD (82% laut Alster et al.) und eine Spezifität von 88% in der Differenzierung zur intermediären AMD (Alster, et al., 2005; Loewenstein, 2007). Das PreView PHP™ eignet sich also besonders gut zur Untersuchung von AMD in frühen oder mittleren Stadien. Das Gerät verfügt über ein standardisiertes Analyseverfahren. Die Technik des PreView PHP™ basiert auf dem Phänomen der Übersehschärfe oder Hyperacuity. Hyperacuity (auch Vernier-Acuity genannt) ist definiert als die Fähigkeit, eine Differenz von einer Bogenminute in der relativen räumlichen Lokalisierung von zwei oder mehr visuellen Stimuli zu erkennen (siehe Abbildung 3.4).

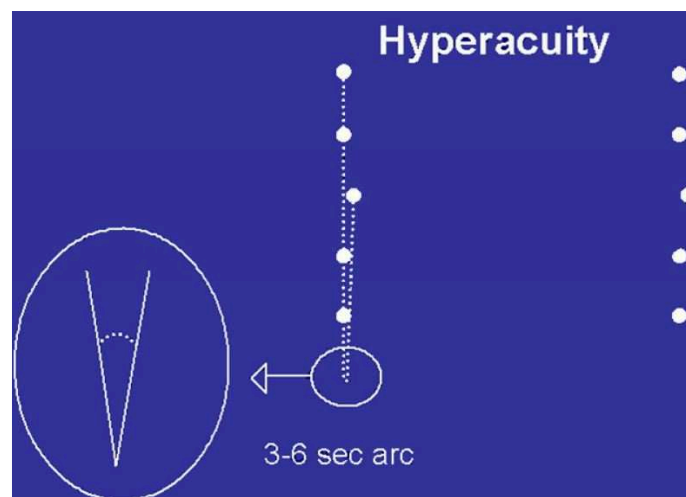


Abb. 3.4: Hyperacuity Diagramm (Notal Vision Ltd., 2004) (mit freundlicher Genehmigung der Carl Zeiss Meditec AG)

Wenn ein Signal (gepunktete Linie) auf die gesunde Retina trifft, wird eine kollineare Reihe von retinalen Rezeptorfeldern stimuliert. Spezialisierte neuronale Netze im visuellen Kortex verarbeiten diese Information und erkennen eine gerade Linie. Bei der Anhebung des RPEs, sowohl aufgrund von Drusen (bei beginnender AMD) oder auch in erheblich größerem Ausmaß bei der CNV, kommt es zu einer geometrischen Abweichung der Photorezeptor-Lokalisierung. Deshalb kommt es bei der Anhebung des RPE zu einer Stimulierung anderer

Photorezeptoren als bei einer gesunden Retina. Lineare Signale werden als gekrümmt oder falsch ausgerichtet wahrgenommen (siehe Abbildung 3.5) (Notal Vision Ltd., 2004).

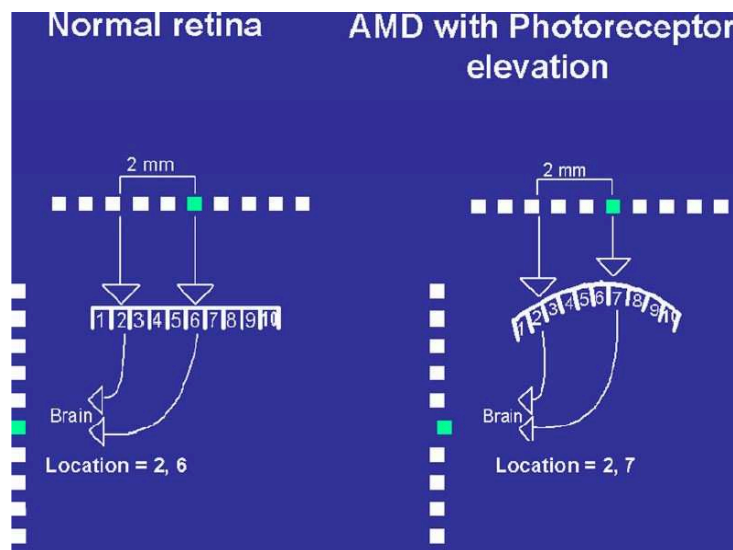


Abb. 3.5: Normale Retina (links) und AMD mit Anhebung der Photorezeptoren (rechte Seite) (Notal Vision Ltd., 2004) (mit freundlicher Genehmigung der Carl Zeiss Meditec AG)

Der Patient blickt während des Tests auf einen zentralen Fixationspunkt in der Mitte des Bildschirms. Im PHPTM Test-Bildschirm erscheinen Linien aus weißen Punkten mit jeweils einer Krümmung. Sie werden für maximalen Kontrast auf schwarzem Hintergrund, in vordefinierten Zeitabständen (160 ms), über die zentralen 14° des Gesichtsfeldes des Patienten eingeblendet.



Abb. 3.6: Patient vor dem PreView PHPTM (Notal Vision Ltd., 2004) (mit freundlicher Genehmigung der Carl Zeiss Meditec AG)

Die Projektion einer Linie auf eine retinale Läsion kann dazu führen, dass der Patient Krümmungen, Skotome oder Unschärfe auf einem Abschnitt der Linie wahrnimmt. Der Patient wird aufgefordert, jede Anomalie der Linie durch Berührung mit dem Patientenstift auf dem Bildschirm zu melden. Auf diese Weise kann ein bestehender Defekt im Gesichtsfeld erfasst werden. Die künstlichen Krümmungen auf den eingeblendeten Linien ähneln jenen, welche Patienten mit, auf AMD zurückzuführenden, makularen Läsionen wahrnehmen. Diese Krümmungen wirken sowohl als quantitativer Maßstab als auch als Zuverlässigkeitsprüfung. Die Reaktionen des Patienten werden aufgezeichnet und mittels eines vordefinierten Algorithmus analysiert. Das Ergebnis der Analyse lässt Rückschlüsse zu, ob von einer Progression der AMD ausgegangen werden muss oder nicht (Notal Vision Ltd., 2004).

Das Gerät liefert als Ergebnis eine sogenannte „Contour Map“, eine Grafik in Graustufen, die die Intensität und Lokalisation der Metamorphopsien abbildet (siehe Abb. 3.6).

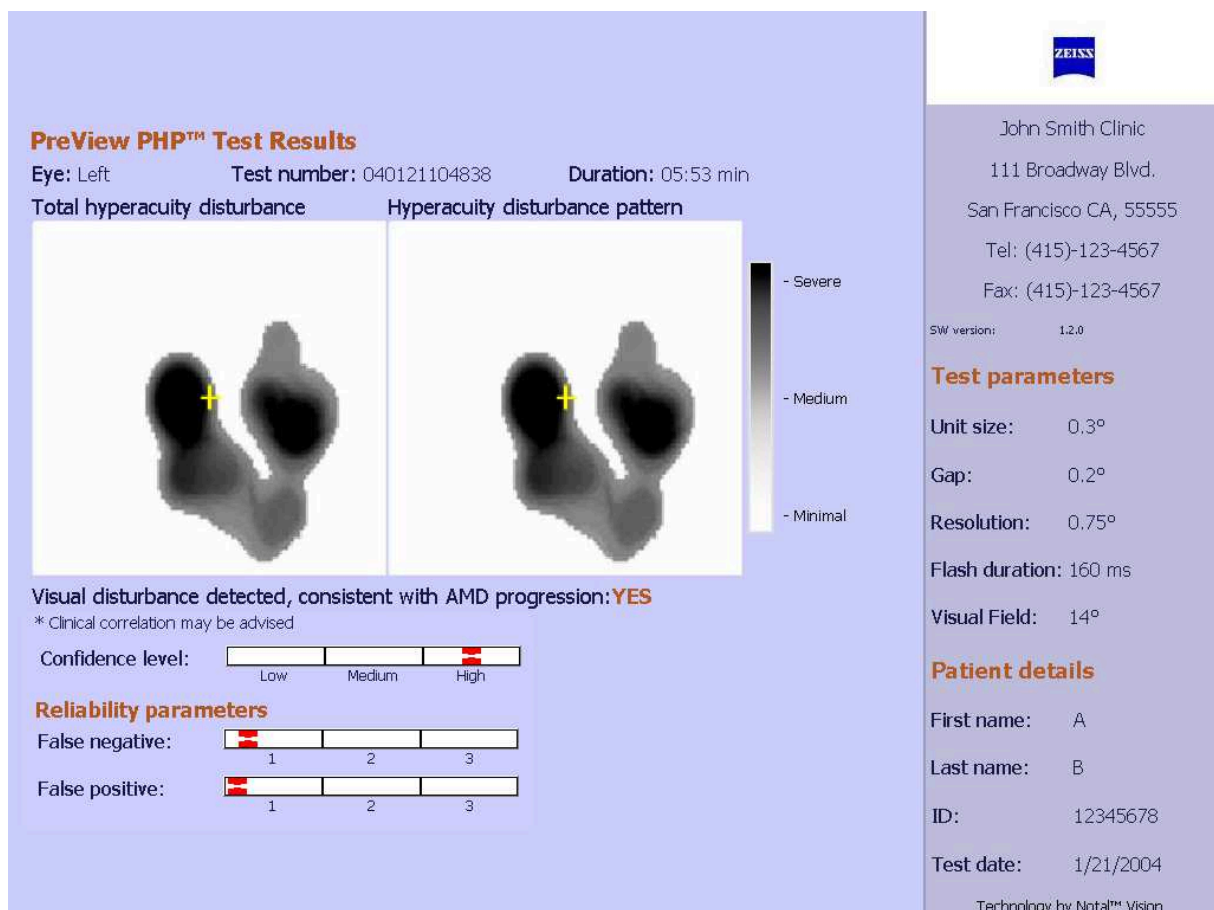


Abb. 3.7: Auge mit AMD (Notal Vision Ltd., 2004) (mit freundlicher Genehmigung der Carl Zeiss Meditec AG)

Die Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Omer Rafaeli, MD von Notal Vision Ltd., Tel Aviv. Das Ausmaß und die Stärke der Metamorphopsien wurde anhand der Formel Fläche mal Schweregrad (kodiert durch die Graustufe) in einen „Intensity Score“ umgewandelt, den PHPTM-Gesamtwert. Die erhaltenen Werte sind kleiner als Werte nachfolgender PHPTM-Modelle und deshalb nur eingeschränkt mit diesen vergleichbar.

3.3 Fragen an die Patienten

3.3.1 Risikofaktoren AMD

Im Rahmen des Patienteninterviews wurde das Vorhandensein der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung der altersbedingten Makuladegeneration abgefragt.

Diese umfassen:

- AMD/CNV am anderen Auge
- Rauchen
- Positive Familienanamnese
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Myokardinfarkt
- Schlaganfall
- Fettstoffwechselstörung

Die Patienten wurden aufgefordert für sie Zutreffendes anzukreuzen. Mehrfachnennungen waren möglich.

3.3.2 Visusentwicklung und subjektiver Seheindruck im Verlauf

Der ETDRS-Visus wurde zu folgenden Zeitpunkten bestimmt: vor der ersten Injektion (Baseline), vier Wochen nach der ersten Injektion, vier Wochen nach der zweiten Injektion und zum Follow-Up vier Wochen nach der dritten Injektion.

Zusätzlich wurden die Patienten über die subjektive Entwicklung ihres Sehvermögens zu den jeweiligen Zeitpunkten befragt. Sie sollten angeben, ob sich ihr Sehvermögen verbessert oder verschlechtert hatte oder subjektiv gleich geblieben war.

3.3.3 Metamorphopsienentwicklung und subjektiver Seheindruck im Verlauf

Das Ausmaß der Metamorphopsien wurde mit dem PreView PHPTM vor Beginn der Therapie und vier Wochen nach der dritten Injektion, also nach Abschluss der Upload-Therapie, erfasst. Zudem wurden die Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten zur subjektiven Entwicklung der Metamorphopsien befragt und zwar vor Beginn der Therapie und nach jeder Injektion. Die Patienten sollten angeben, ob die Metamorphopsien sich nach der letzten intravitrealen Injektion subjektiv verbessert oder verschlechtert hatten oder gleich geblieben waren.

3.3.4 Patientenzufriedenheit

Um die subjektive Zufriedenheit der Patienten mit Therapie und ärztlicher Behandlung zu erfassen, wurden die Patienten aufgefordert Schulnoten zu vergeben, also jeweils die Note 1 bis 6, wobei 1 die bestmögliche und 6 die schlechteste Wertung darstellt.

Bewertet wurden die Bereiche: „Zufriedenheit mit der Therapie“, „Subjektive Wirksamkeit der Therapie“ und „Betreuung durch die Klinik“.

Weiterhin wurden die Patienten aufgefordert auf die folgenden Fragen zu antworten:

- „Hat es Ihnen geholfen? – ja/nein/weiß nicht“
- „Würden Sie die Therapie fortsetzen? – ja/nein/weiß nicht“
- „Würden Sie sich noch einmal für die Therapie entscheiden? – ja/nein/weiß nicht“

Die Antworten wurden im Patienteninterview ermittelt.

3.4 Erfassung der Lebensqualität

3.4.1 Visual Function Questionnaire 25 (VFQ-25)

Der wichtigste Fragebogen zur Erfassung der visuellen Lebensqualität ist der National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 (VFQ-25). Der VFQ-25 ist ein psychodiagnostischer Fragebogen und wurde vom National Eye Institute (USA) entwickelt. Er erfüllt die Kriterien für Objektivität und Reliabilität (C. M. Mangione, et al., 1998), (Revicki et al., 2010) und ist derzeit das meistverwendete (29% aller ophthalmologischer Studien bei denen Lebensqualität gemessen wurde) und am besten validierte psychometrische Instrument (Finger, et al., 2008), (Orr et al., 2011).

Er besteht aus einem Set von 25 Einzelfragen (Items). Jeweils ein bis vier Items bilden eine der 12 Subskalen. Der VFQ-25 kann selbständig oder über einen Interviewer absolviert werden. Die Bearbeitungsdauer beträgt circa 10 Minuten.

Tabelle 3.2: Subskalen des VFQ-25 und zugehörige Items

Der Visual Function Questionnaire umfasst 12 Subskalen. Die Subskalen bestehen aus jeweils 1 bis 4 Einzelfragen (Items). In der rechten Spalte sind die Items aufgeführt, aus denen die jeweilige Subskala zusammengesetzt ist.

Subskalen des VFQ-25	zugehörige Items
1. Allgemeiner Gesundheitszustand (1)	1
2. Allgemeine Sehkraft (1)	2
3. Augenschmerzen (2)	4,19
4. Nahsicht (3)	5,6,7
5. Fernsicht (3)	8,9,14
6. Soziale Funktionsfähigkeit (2)	11,13
7. Psychisches Befinden (4)	3,21,22,25
8. Ausübung sozialer Rollen (2)	17,18
9. Abhängigkeit von Anderen (3)	20,23,24
10. Probleme mit Autofahren (3)	15c,16,16a
11. Probleme mit Farbsehen (1)	12
12. Peripheres Sehen (1)	10

Bei der Auswertung wird zunächst jedes Item in eine Skala von 0-100 umgewandelt. Jeder Antwort ist dabei ein Punktwert zugeschrieben, der mit der Beeinträchtigung des Patienten korreliert. Die niedrigste Punktzahl ist 0, die höchste 100. Ein hoher Wert bedeutet eine bessere Funktion beziehungsweise geringere Beeinträchtigung. Der Fragebogen inklusive den zugeordneten Punktwerten findet sich im Anhang.

Im zweiten Schritt wird der Mittelwert aus den Punktzahlen der verschiedenen Items einer Subskala gebildet um den Zahlenwert der jeweiligen Subskala zu erhalten. Für jede Subskala können im besten Fall 100 Punkte erreicht werden.

Beispiel: Mittelwert Augenschmerzen =
$$\frac{(\text{Wert Item 4} + \text{Wert Item 19})}{\text{Anzahl der Items}} = \frac{50 + 75}{2} = 62,5$$

Beachte: 100 = bestmöglicher Wert, 0 = schlechtestmöglicher Wert

Um einen Gesamtwert (Composite score) für den VFQ-25 zu erhalten wird der Mittelwert aus den 12 Subskalen gebildet. Dabei sind alle Subskalen gleich gewichtet. Der Composite score liegt ebenfalls zwischen 0 (schlechteste Lebensqualität) und 100 (beste Lebensqualität)(Carol M. Mangione, 2000).

Der VFQ-25 wurde seit der Einführung bei den wichtigsten augenärztlichen Erkrankungen eingesetzt. Er ist geeignet um die visuelle Lebensqualität bei Katarakt, Glaukom sowie Netzhauterkrankungen wie diabetische Retinopathie oder altersbedingte Makuladegeneration zu ermitteln (McKean-Cowdin et al., 2007), (Chang, et al., 2007).

Durch neue psychometrische Methoden (Rasch-Analyse) wurde die Validität des Fragebogens, insbesondere die Validität seiner zwölf Subskalen, in Frage gestellt. Das Rasch-Modell ist ein, nach seinem Erfinder dem dänischen Mathematiker Georg Rasch benanntes Testmodell, das unter anderem zur Optimierung von Fragebögen und psychologischen Tests dient. Es gehört der probabilistischen Testtheorie an und erhebt den Anspruch spezifisch objektive, das heißt item- und personenunabhängige Testresultate zu gewinnen (Garamendi et al., 2006; Norquist et al., 2004; Pesudovs, 2006). Ein fundamentaler Fehler der bei allen bisherigen psychometrischen Evaluationen durch das Rasch-Modell herausgestellt wurde, ist die Multidimensionalität des NEI-VFQ. Multidimensionalität bedeutet, dass der VFQ-25 mehr als ein zugrundeliegendes Konstrukt misst und deshalb nicht in einem einzigen Score zusammengefasst werden sollte. Gleichmaßen wurde die Validität seiner Subskalen, die sehr wenige Items beinhalten, für suboptimal befunden. Um dafür eine Lösung zu finden war empfohlen worden, mehrere nicht passende Items und zwei oder drei Subskalen wegzulassen (Marella et al., 2010; Massof et al., 2001; Pesudovs et al., 2010). In einer Weiterführung der vorliegenden Studie wurde eine Rasch-Analyse durchgeführt, um die Validität des Fragebogens zu verbessern.

3.4.2 EQ-5D – Fragebogen und visuelle Analogskala

Der EuroQol-Fragebogen (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifendes Indexinstrument für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er wurde von der EuroQol Gruppe anhand von Bevölkerungsbefragungen in sechs verschiedenen europäischen Ländern entwickelt (EuroQol-Group, 1990), (Greiner, et al., 2003). Der EQ-5D ist im Anhang zu finden. Er besteht aus fünf Fragen zu den Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen und Angst. Pro Frage gibt es drei Antwortstufen (keine Probleme – einige Probleme – nicht möglich). Daraus resultieren $3^5=243$ Antwortmöglichkeiten. Nach umfangreicher Anwendung in vielen europäischen Ländern mit gleichzeitiger Bestimmung von Nutzwerten mit dem TTO- und SG-Verfahren können Ergebnisse des EQ-5D in Patientenpräferenzen transferiert werden (über eine Regressionsgleichung mit Nutzwerten von 42 der 243 möglichen Antworten und nachfolgender Interpolation). Dies erklärt auch, dass teilweise negative Nutzwerte bei Verwendung des EQ-5D erhalten werden können (EuroQol-Group, 2010), (Hirneiss, 2010). Der Gesamt-Nutzwert für den EQ-5D wird anhand eines Auswertungsalgorithmus ermittelt, der vom EuroQoL Executive Office auf Anfrage (userinformation@euroqol.org) als Excel-Datei zur Verfügung gestellt wird.

Für die Auswertung werden die Antworten kodiert:

„keine Probleme“ = 1, „einige Probleme“ = 2 und „Ist mir nicht möglich“ = 3

Daraus ergibt sich eine fünfstellige Ziffer (z.B. 12213), die, in den EQ-5D Calculator eingegeben, den zugehörigen Nutzwert bestimmt (EuroQol-Group, 2010).

Zum EQ-5D gehört auch noch eine visuelle Analogskala (VAS), die aus einer vertikalen Skala ähnlich einem Thermometer, mit Zahlen zwischen 0 (schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (bester Gesundheitszustand) besteht. Die Patienten werden aufgefordert, die Zahl zu markieren, die ihrem aktuellen Gesundheitszustand entspricht. In dieser Studie wurden die Patienten aufgefordert, ihr momentanes Sehen auf einer Skala von 0 bis 100 einzuschätzen und den Punkt auf der Skala zu markieren, der ihr aktuelles Sehvermögen am besten wiedergibt. Die visuelle Analogskala (VAS) hatte den unteren Endpunkt „Blindheit“ (0) und den oberen Endpunkt „perfektes Sehen“ (100). Eine Abbildung der VAS findet sich im Anhang. Man erhält eine rein subjektive Einschätzung der Sehleistung des Patienten. Im Gegensatz zu TTO und SG fragt die VAS nicht nach Präferenzen im Sinne einer Güterabwägung oder eines Tausches. Die VAS kann als quantitativer Maßstab der visuellen Lebensqualität verwendet werden (Hirneiss, 2010).

3.4.3 Standard Gamble (SG)

Eine typische SG-Lotterie stellt den Befragten vor die Wahl, einen bestimmten Gesundheitszustand bis an das Lebensende zu behalten oder sich auf eine Lotterie einzulassen, die gewöhnlich als medizinische Intervention beschrieben wird. Die Lotterie hat zwei mögliche Ergebnisse: eine sofortige Wiederherstellung perfekter Gesundheit mit der Wahrscheinlichkeit p oder sofortiger Tod mit der Wahrscheinlichkeit $(1-p)$.

Die Wahrscheinlichkeiten der zwei möglichen Resultate werden nun so lange systematisch verändert, bis beide Alternativen vom Befragten als gleichwertig erachtet werden. Der Nutzwert für den vorgegebenen Gesundheitszustand entspricht dann dieser individuell adjustierten Wahrscheinlichkeit p (Hirneiss, 2010), (Drummond et al., 2005).

Die AMD-Patienten wurden im Rahmen dieser Studie vor die Wahl gestellt:

„Angenommen es gibt eine Technologie, die Ihre Sehschärfe komplett normal werden lässt. Wenn die Technologie funktioniert, ist die Sehschärfe perfekt und diese normale Sehschärfe auf beiden Augen bleibt für den Rest des Lebens. Wenn die Technologie jedoch nicht funktioniert, überlebt der Patient nicht. Somit stellt die Technologie entweder perfektes Sehen her oder verursacht den sofortigen Tod.

Gehen Sie das Risiko ein oder möchten Sie ihren derzeitigen Zustand unverändert lassen?“

Die Wahrscheinlichkeiten p für normale Sehschärfe und $1-p$ (Tod) werden nun so lange verändert, bis der Patient beide Alternativen als gleichwertig ansieht.

Beispiel:

Wahrscheinlichkeit normale Sehschärfe $p=97\%$,

Tod($1-p$)= 3%

Es wird nun das höchste Risiko (0 bis 100 Prozent) ermittelt, das der Patient bereit wäre einzugehen um seine Sehminderung zu behandeln. Je schlechter der Zustand des Patienten, desto eher wird er bereit sein ein Risiko einzugehen, um normales Sehen zu erlangen.

Die oben genannte Frage wurde danach in einer zweiten SG-Lotterie für die Möglichkeiten „Perfektes Sehen“ – „Völlige Erblindung“ gestellt und die Wahrscheinlichkeit ermittelt. Es wurden mit den Risiken „Tod“ und „Erblindung“ zwei verschiedene „Anker“ gewählt, da die Bereitschaft Risiken einzugehen vom schlechtesten möglichen Ergebnis abhängig ist. In einer

Studie von Lee und Kymes et al. waren Patienten mit AMD dazu bereit ein höheres Risiko zu erblinden einzugehen um perfektes Sehen zu erlangen, als das Risiko zu sterben um perfekte Gesundheit zu erlangen (61% versus 24%) (2008).

Die SG-Nutzwerte wurden mithilfe einer computerbasierten Interview-Plattform zur Ermittlung von Patientenpräferenzen erhoben. Das Programm „X-Trade“ verwendet eine gut lesbare Schriftgröße und kann auch Interviewer-basiert durchgeführt werden. Der Computeralgorithmus wiederholte den Prozess mehrmals mit unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten bis zu dem Punkt, an dem die Befragten gleiche Präferenzen zwischen den beiden Alternativen angaben.

Die Software „X-Trade“ wurde von Professor Walton Sumner, Washington University School of Medicine, St. Louis zur Verfügung gestellt. Das Programm läuft über Revolutionplayer 2.7.1 und kann mit beliebigen Fragen programmiert werden.

3.4.4 Time trade-off (TTO)

Beim TTO Verfahren zur Bestimmung von Nutzwerten wird der Patient gefragt, welche Restlebensdauer er bereit ist abzugeben, um einen bestimmten Gesundheitsstatus zu erlangen.

Der TTO besteht aus zwei aufeinanderfolgenden Fragen:

- 1. *Wie viele Jahre denken Sie, werden Sie noch leben?*
- 2. *Wie viele dieser Jahre wären Sie bereit herzugeben, wenn Sie im Gegenzug dazu eine neue Technologie nutzen könnten, die Ihr Sehvermögen komplett wiederherstellt, so dass Sie bis zum Lebensende normal sehen können?*

Der Nutzwert wird dann berechnet aus:

$$\text{Nutzwert} = \frac{\text{Restlebensjahre (1.)} - \text{gehandelte Lebensjahre (2.)}}{\text{Restlebensjahre (1.)}}$$

Beispiel: Nutzwert = 5 Jahre - 2 Jahre / 5 Jahre = 3 Jahre/5 Jahre = 0,6

Die beste (visuelle) Lebensqualität, wenn also keine Jahre gehandelt werden, entspricht dem Nutzwert 1,0. Dagegen bedeutet 0 die schlechteste Lebensqualität (Hirneiss, et al., 2006).

Diese prinzipiell einfache Methode liefert robuste, reliable und valide Daten (Hollands et al., 2001), (Sharma et al., 2002). Der verwendete TTO-Fragebogen befindet sich im Anhang.

Ein Problem kann sich bei der Erhebung von Nutzwerten bei älteren Patienten ergeben, deren noch verbleibende Lebensspanne kurz ist und die deshalb weniger dazu bereit sind, Lebensjahre gegen eine Intervention einzutauschen. Die Patienten sind weniger gewillt, Lebensjahre im Rahmen des Time Trade-off zu handeln und verhalten sich ebenfalls sehr risikoscheu beim SG Szenario. Dies führt zu „Ceiling-Effekten“ (Decken-Effekten) mit vorwiegend sehr hohen Nutzwerten nahe des Maximalwerts (Mulley, 1989).

3.5 Statistik und Auswertung

Die SPSS Statistik-Software (Version 19.0, SPSS Science, Chicago, IL) und das Programm Microsoft Excel 2003 wurden zur Datenanalyse verwendet. Deskriptive statistische Analysen wurden durchgeführt um die Daten der Patienten zu Nutzwerten, visueller Lebensqualität, klinischen und soziodemographischen Eigenheiten zu charakterisieren. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt, je nachdem ob das bessere oder schlechtere Auge behandelt wurde.

Um den Einfluss des Geschlechts zu ermitteln, wurde Pearsons χ^2 -Test verwendet. Der Unterschied zwischen Baseline und Follow-Up wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Tests erfasst. Der Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben wurde angewandt um Unterschiede zwischen den Gruppen „besseres“ und „schlechteres Auge behandelt“ zu untersuchen.

Für die Überprüfung von Korrelationen und Vergleichen kamen Wilcoxon-Test, Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test sowie der Korrelationskoeffizient nach Spearman (Spearman's Rho) zum Einsatz. Alle Tests wurden ab einem Wert von $p < 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskription des Patientenkollektivs

Bei der Baseline-Untersuchung wurden 62 Augen von 62 Patienten mit neu diagnostizierter und behandlungsnaiver neovaskulärer AMD eingeschlossen. Bei der Follow-up Untersuchung vier Wochen nach der dritten Injektion konnten noch 55 Patienten (88,7%) erfasst werden. Sechs Patienten hatten die Behandlung vorzeitig abgebrochen und nicht alle drei Injektionen erhalten beziehungsweise erschienen nicht zur Kontrolluntersuchung nach der dritten Injektion. Ein Patient hatte aus versicherungstechnischen Gründen ab der zweiten Injektion Bevacizumab erhalten und wurde aus der Studie ausgeschlossen. Die ausgewertete Stichprobe bestand also aus 55 Patienten. Von den 55 Patienten waren 40 (72,7%) weiblich und 15 (27,3%) männlich. Das Alter der Patienten wurde für den Tag der Baseline-Untersuchung berechnet. Der jüngste Patient war 60, der älteste 89 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 75,5 Jahre ($\pm 6,9$ Jahre Standardabweichung). Ein Histogramm zur Alters- und Geschlechtsverteilung zeigt Abbildung 4.1.

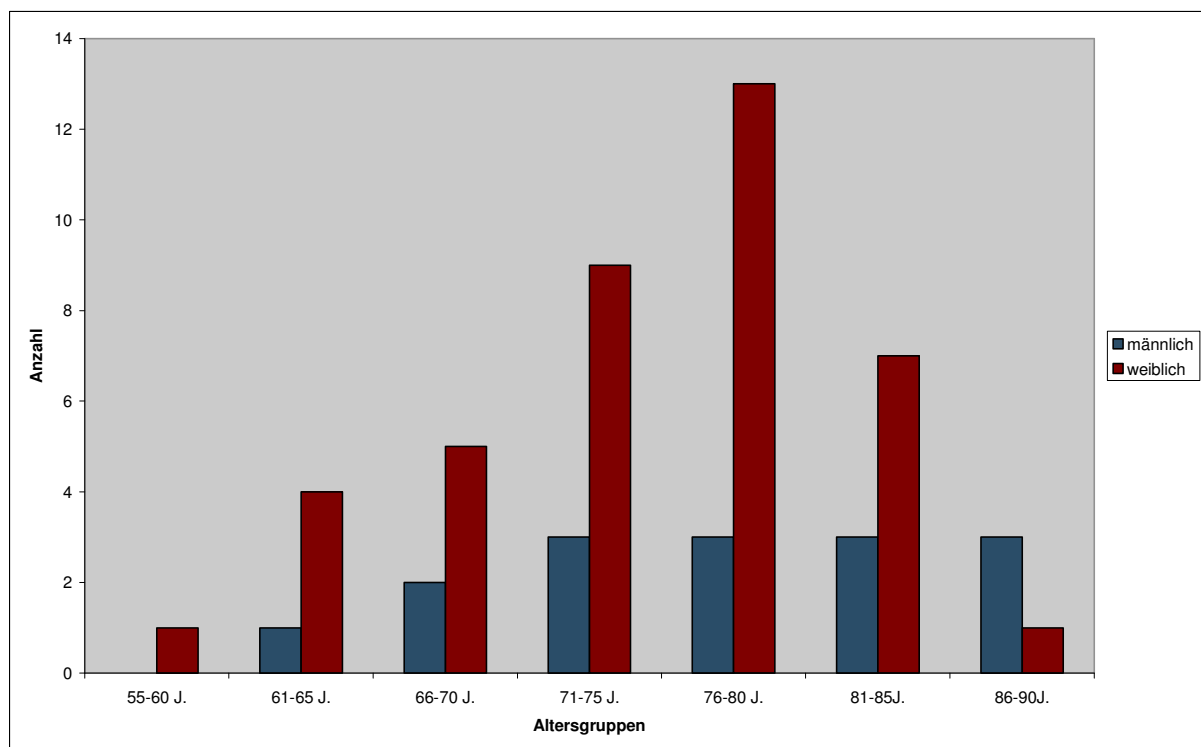


Abb. 4.1.: Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs

Hier zeigt sich eine Häufung in den Altersgruppen zwischen 71 und 85 Jahren. Der Häufigkeitsspitzen liegt in der Gruppe 76 - 80 Jahre.

4.2 Prävalenz der Risikofaktoren für AMD

Im Rahmen des Patienteninterviews wurde das Vorhandensein der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung der altersbedingten Makuladegeneration abgefragt. Am häufigsten nannten die Patienten die arterielle Hypertonie als bestehenden Risikofaktor (siehe Abbildung 4.2). 68% der Frauen und 87% der Männer waren an einer arteriellen Hypertonie erkrankt.

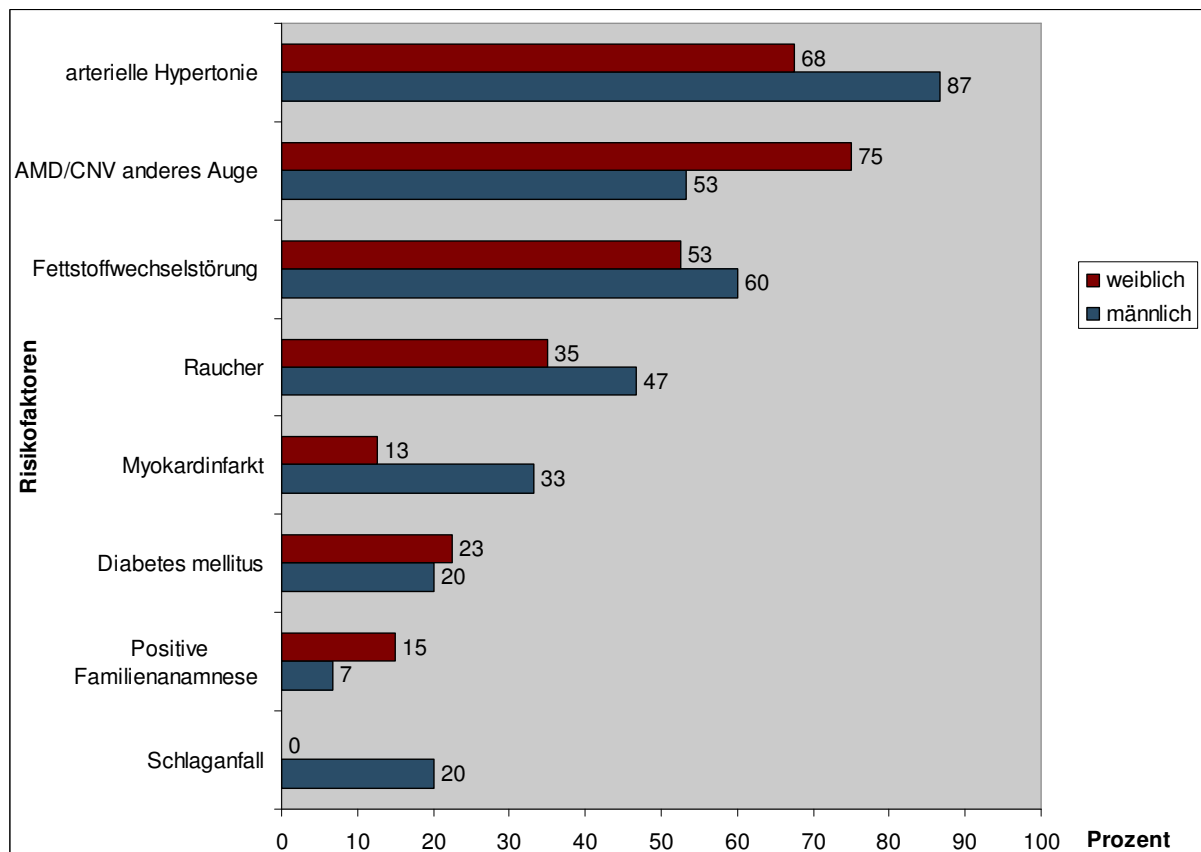


Abb. 4.2: Prävalenz der Risikofaktoren für AMD im Patientenkollektiv

Der häufigste Risikofaktor bei den Frauen war eine Erkrankung des anderen (unbehandelten) Auges an AMD (75%). An dritter Stelle wurde von den Patienten das Vorhandensein einer Fettstoffwechselstörung, wie zum Beispiel ein erhöhter Cholesterinwert, angegeben. Mehr als die Hälfte der Frauen (53%) und 60% der Männer gaben diesen Risikofaktor an. Etwa ein Drittel der Patienten waren aktive Raucher oder ehemalige Raucher mit >10 pack years. Der Myokardinfarkt war vor allem bei den Männern ein verbreiteter Risikofaktor mit 33%. Eine Erkrankung an Diabetes mellitus gab etwa ein Fünftel der Patienten an (Frauen 23%, Männer 20%). Am seltensten wurde der Apoplex genannt. Keine der Frauen und drei Männer (20%) hatten einen Schlaganfall erlitten.

4.3 Visusentwicklung und subjektiver Seheindruck im Verlauf

4.3.1 Entwicklung des Visus

Die mittlere bestkorrigierte Sehschärfe des behandelten Auges stieg von $0,60 \pm 0,35$ logMAR zur Baseline auf $0,52 \pm 0,36$ logMAR beim Follow-up nach drei Injektionen ($p=0,002$). Die mittlere bestkorrigierte Sehschärfe des Partnerauges betrug $0,46 \pm 0,64$ logMAR und blieb im Beobachtungszeitraum unverändert. Das bessere Auge war bei 18 Patienten (14,5%) behandelt worden (siehe Tabelle 4.1). Diese unterschieden sich hinsichtlich Alter oder Geschlecht nicht von der Patientengruppe, bei der das schlechtere Auge behandelt worden war (Pearsons χ^2 -Test zum Einfluss Geschlecht: $p=0,197$; Mann-Whitney-U-Test zum Einfluss Alter: $p=0,833$). Bei einem Patienten fehlte die Angabe zum Visus des unbehandelten Auges, sodass er keiner Gruppe zugeteilt werden konnte.

Der Visus verbesserte sich nur bei der Gruppe signifikant, in der das schlechtere Auge behandelt wurde (von $0,69 \pm 0,35$ auf $0,57 \pm 0,38$ logMAR; $p=0,001$). Die Sehschärfe des besseren, unbehandelten Partnerauge dieser Patienten blieb im Studienzeitraum weitgehend unverändert (von $0,19 \pm 0,15$ auf $0,22 \pm 0,20$ logMAR; $p=0,180$). Der Visus in der Gruppe, in der das bessere Auge behandelt wurde, blieb stabil ($0,43 \pm 0,31$ logMAR).

Tabelle 4.1: Visusentwicklung und Unterteilung in die zwei Patientengruppen: „schlechteres“ und „besseres Auge behandelt“

Gesamte Stichprobe n=55			Schlechteres Auge behandelt n=36		Besseres Auge behandelt n=18		p-Wert**	
Geschlecht	männlich	15 (27,3%)	12 (33,3%)		3 (16,7%)		0,197 [#]	
	weiblich	40 (72,7%)	24 (66,7%)		15 (83,3%)			
<u>Mittelwert ± Standardabweichung</u>								
Alter (Jahre)		75,5±6,9	75,6±7,0		75,2±7,0		0,833 ⁺	
		BLFU	BLFU	BLFU	BLFU	BL ⁺ FU ⁺		
Visus behandeltes Auge (LogMAR)		0,60±0,350,52±0,36	0,69±0,350,57±0,38	0,43±0,310,43±0,32	0,0060,271			
p-Wert*		0,002	0,001	0,916				
Visus anderes Auge (LogMAR)		0,46±0,640,47±0,61	0,19±0,150,22±0,20	1,01±0,860,96±0,83	<0,001<0,001			
p-Wert*		0,460	0,180	0,216				

*Wilcoxon-Test; [#]Pearsons χ^2 ; ⁺Mann-Whitney-U-Test, **p-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen den Werten zur Baseline (BL) und bei Follow-up (FU) zwischen der Gruppe „schlechteres Auge behandelt“ und der Gruppe „besseres Auge behandelt“; signifikante Unterschiede sind **fett** hervorgehoben.

Zur Baseline unterschied sich der Visus des behandelten Auges in den beiden Gruppen „schlechteres Auge behandelt“ und „besseres Auge behandelt“ signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,006$). In der Patientengruppe, in der das schlechtere Auge behandelt wurde, war der Visus zu Beginn der Therapie schlechter als bei den Patienten, deren besseres Auge therapiert wurde. Der Visus der unbehandelten Partneraugen war in der Gruppe, in der das bessere Auge behandelt wurde, zur Baseline ($1,01 \pm 0,86$ logMAR) und zum Follow-up ($0,96 \pm 0,83$ logMAR) signifikant schlechter als in der Gruppe, in der das schlechtere Auge behandelt wurde ($0,19 \pm 0,15$ logMAR zur Baseline und $0,22 \pm 0,20$ logMAR beim Follow-up) (Baseline $p < 0,001$; Follow-up $p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test).

4.3.2 Visus und subjektiver Seheindruck im Verlauf

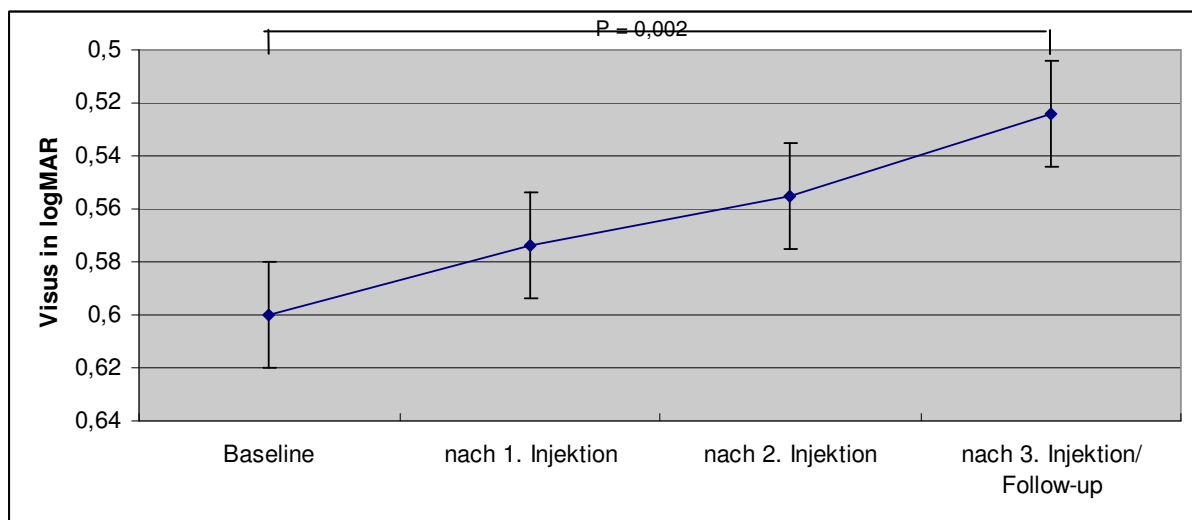


Abb. 4.3: Visusverlauf während der Therapie: logMAR-Werte der Y-Achse in umgekehrter Reihenfolge (niedrigere logMAR-Werte entsprechen besserem Visus).

Der Visus des behandelten Auges stieg während der Therapie mit Ranibizumab deutlich an. Vor der Therapie betrug die Sehschärfe im Mittel $0,600 (\pm 0,348)$ logMAR, nach der ersten Injektion $0,574 (\pm 0,337)$ nach der zweiten $0,555 (\pm 0,355)$ und nach der dritten Injektion beim Follow-Up $0,524 (\pm 0,363)$ logMAR.

Die p-Werte nach Wilcoxon wurden ermittelt. Der Anstieg zwischen den einzelnen Untersuchungspunkten war statistisch nicht signifikant (Baseline-1.Injektion: $p=0,283$; 1.Injektion-2.Injektion: $p=0,183$; 2.Injektion-Follow-up: $p=0,397$).

Der Wilcoxon-Test auf den Unterschied zwischen Baseline und Follow-up, also vor und nach Therapie mit Ranibizumab, ergab eine statistisch signifikante Zunahme des Visus ($p=0,002$).

Zusätzlich waren die Patienten über die subjektive Entwicklung ihres Sehvermögens zu den jeweiligen Zeitpunkten befragt worden. Sie sollten angeben ob sich ihr Sehvermögen nach der letzten intravitrealen Injektion verbessert oder verschlechtert hatte oder subjektiv gleich geblieben war.

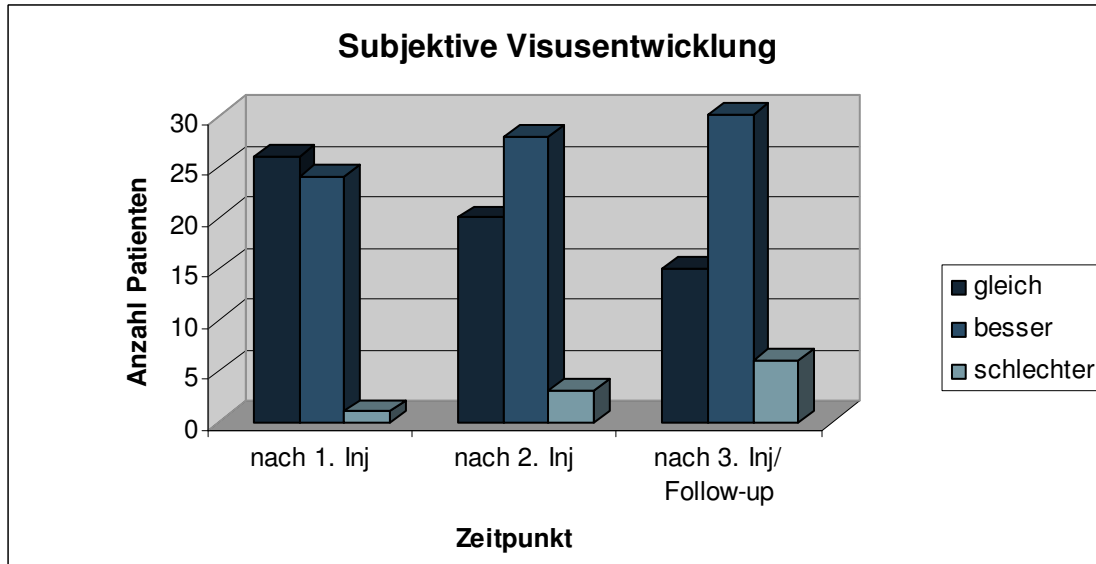


Abb. 4.4: Subjektive Entwicklung des Visus im Verlauf

Nach der ersten Injektion nannten 26 Patienten (51%) ein subjektiv unverändertes Sehvermögen. 24 Patienten (47%) berichteten über eine Besserung ihres Zustands. Nur ein Patient erwähnte eine Verschlechterung. Die Anzahl der Patienten, die ihr Sehvermögen als gleichbleibend angaben, sank bis zum Follow-up auf 15 (29%). Gleichzeitig stieg die Zahl der Patienten, die ihr Sehvermögen als besser beschrieben von 28 (55%) nach der zweiten Injektion auf 30 (59%) nach der dritten Injektion an. Drei Patienten (6%) berichteten nach der zweiten Injektion über eine subjektive Verschlechterung des Sehens; beim Follow-up waren es sechs Patienten (12%) die subjektiv schlechter sahen.

4.4 Metamorphopsienentwicklung und subjektiver Seheindruck im Verlauf

4.4.1 Entwicklung der Metamorphopsien

Das Ausmaß der Metamorphopsien wurde durch den PreView PHP™-Gesamtwert erfasst. Der Gesamtwert blieb während der Therapie weitgehend konstant. Er betrug bei der Baseline-Untersuchung $4,45 \pm 3,51$ (Median: 3,45; Interquartilsabstand (IQR): 6,05) und beim Follow-up $4,45 \pm 4,12$ (Median: 3,14; IQR: 4,90).

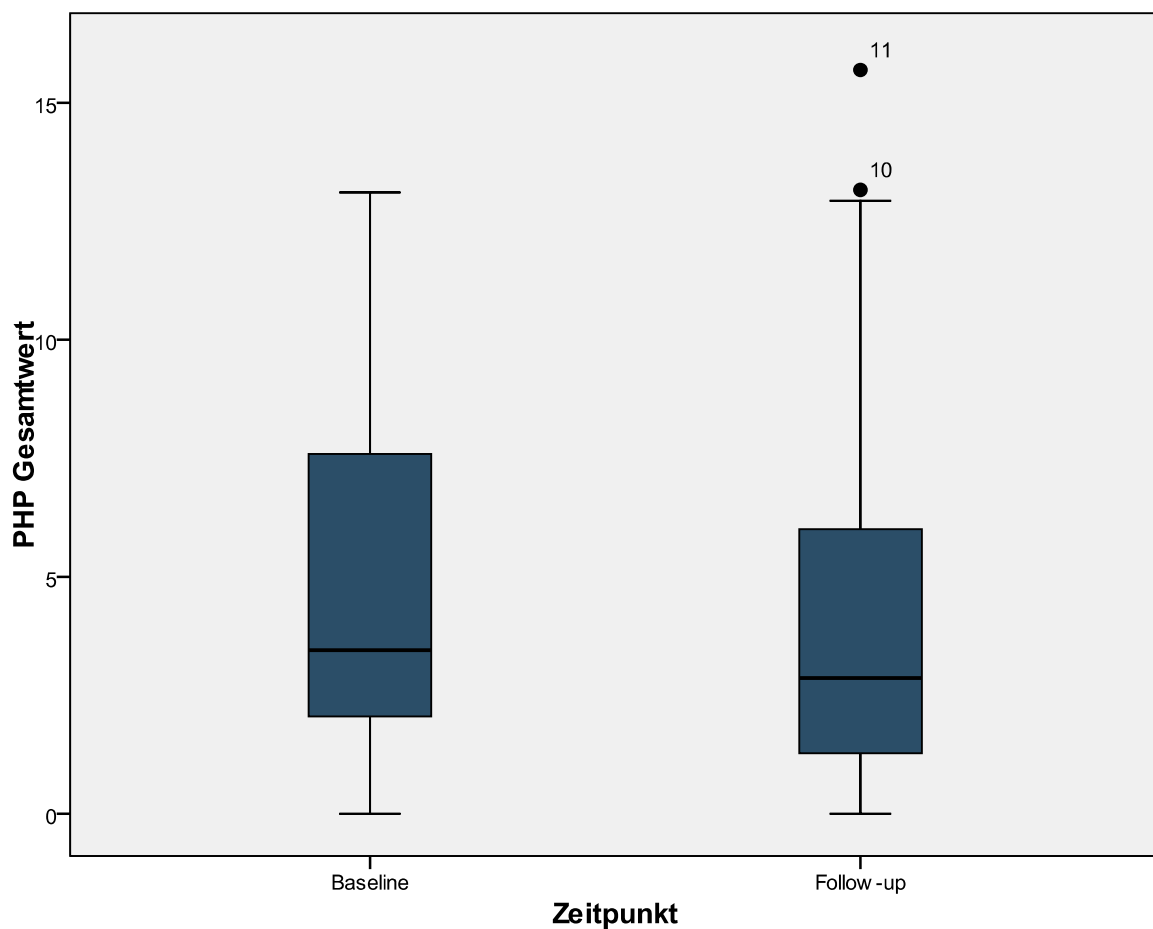


Abb. 4.5: PreView PHP™ Gesamtwert bei Baseline und Follow-up

Der Unterschied zwischen Baseline und Follow-up war nicht signifikant (p-Wert nach Wilcoxon: $p=0,240$).

4.4.2 Metamorphopsien und subjektiver Seheindruck im Verlauf

Die Patienten waren aufgefordert worden anzugeben, ob sich ihre Metamorphopsien verbessert oder verschlechtert hatten oder subjektiv gleich geblieben waren.

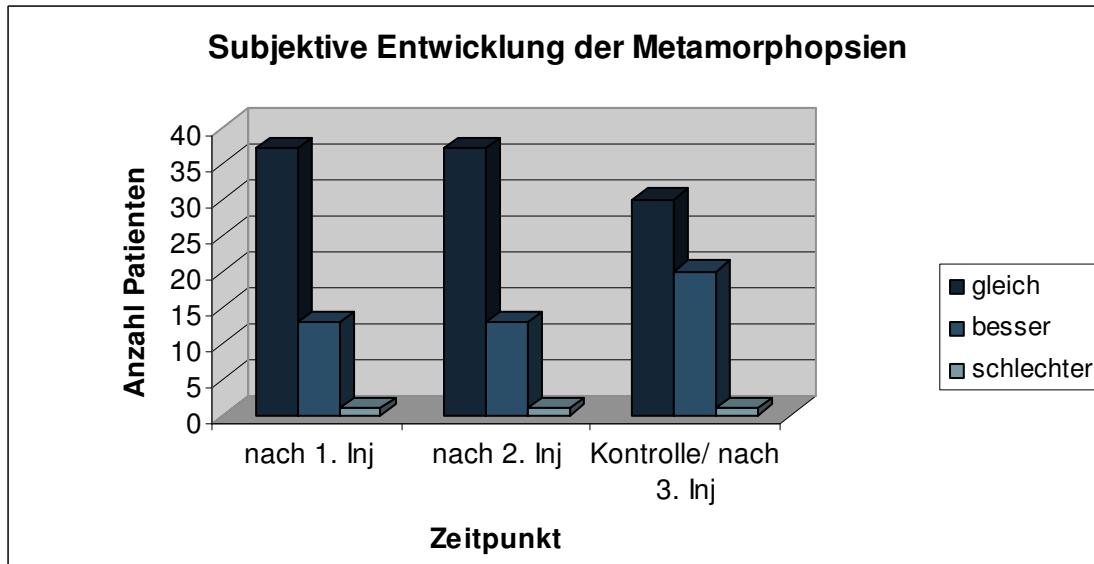


Abb. 4.6: Subjektive Entwicklung der Metamorphopsien im Verlauf

Nach der ersten und nach der zweiten Injektion berichteten jeweils 37 Patienten (73%) über subjektiv gleichbleibende Metamorphopsien. Zum Follow-up nach der dritten Injektion verminderte sich die Anzahl der Patienten, die gleichbleibende Metamorphopsien angaben, auf 30 (59%). Zu den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten gaben jeweils 13 Patienten (26%) an, dass sich die Metamorphopsien gebessert hatten. Beim Follow-up berichteten 20 Patienten (39%) über eine Verbesserung. Zu allen drei Zeitpunkten gab jeweils ein Patient eine Verschlechterung der Metamorphopsien an.

4.5 Patientenzufriedenheit

Die Patienten vergaben Schulnoten von 1 bis 6 für ihre Zufriedenheit mit Therapie und Klinik. Bewertet wurden die Bereiche: „Zufriedenheit mit der Therapie“, „Subjektive Wirksamkeit der Therapie“ und „Betreuung durch die Klinik“.

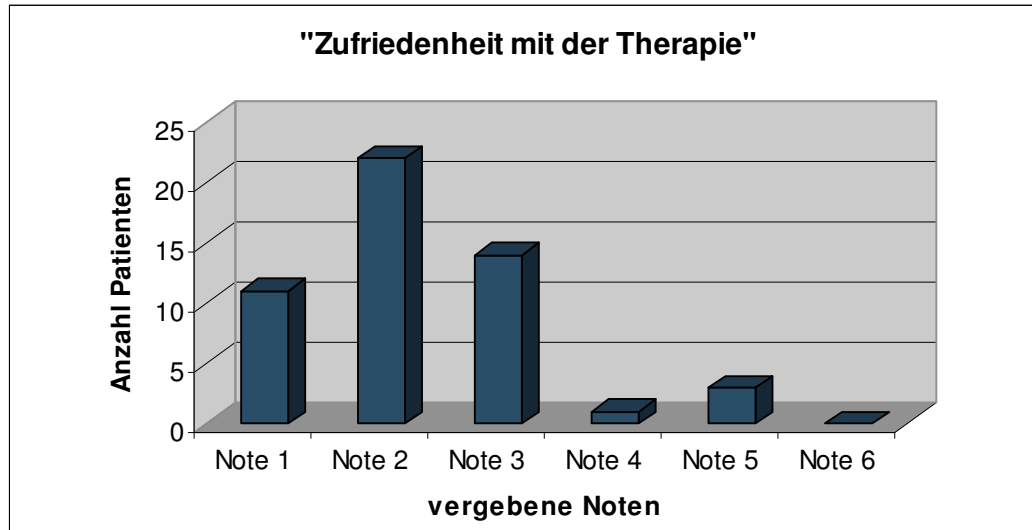


Abb. 4.7: Notenverteilung für „Zufriedenheit mit der Therapie“

Die Zufriedenheit mit der Therapie nach drei Injektionen Ranibizumab bewerteten 11 Patienten mit der Note 1, 22 mit Note 2 und 14 mit Note 3. Drei Patienten verteilten eine 5. Die Note 4 wurde nur einmal, die Note 6 gar nicht vergeben. 92% benoteten ihre Zufriedenheit mit der Therapie mit Note 3 oder besser, zwei Drittel (65%) mit Note 2 oder besser.

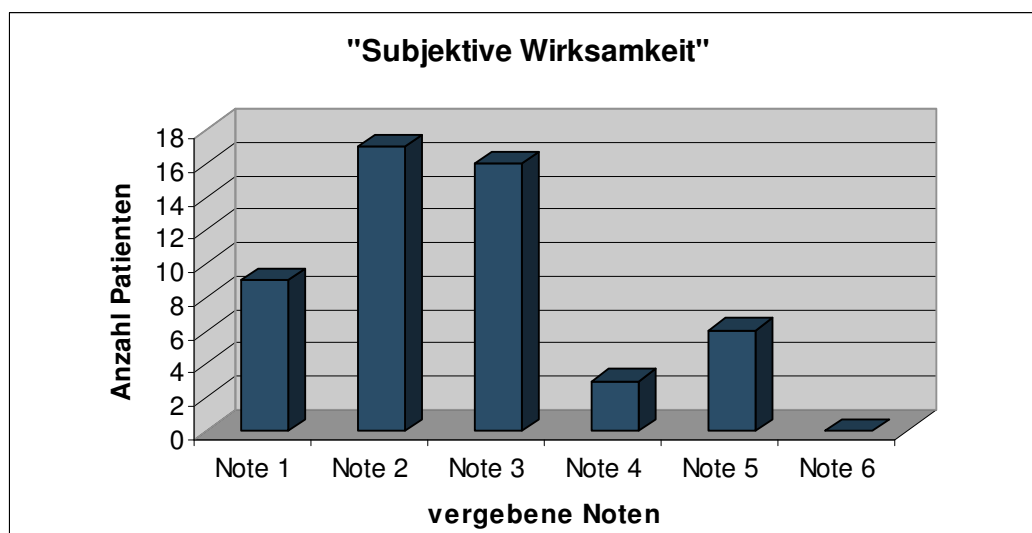


Abb. 4.8: Notenverteilung für „Subjektive Wirksamkeit“

Die subjektive Bewertung der Wirksamkeit der Therapie ergab neunmal die Note 1. Die Mehrheit verteilte die Noten 2 (17 Patienten) und 3 (16 Patienten). Die Note 4 wurde dreimal, die Note 5 sechsmal und die Note 6 gar nicht vergeben. Damit gaben 82% die Note 3 oder besser, 51% die Note 2 oder besser.

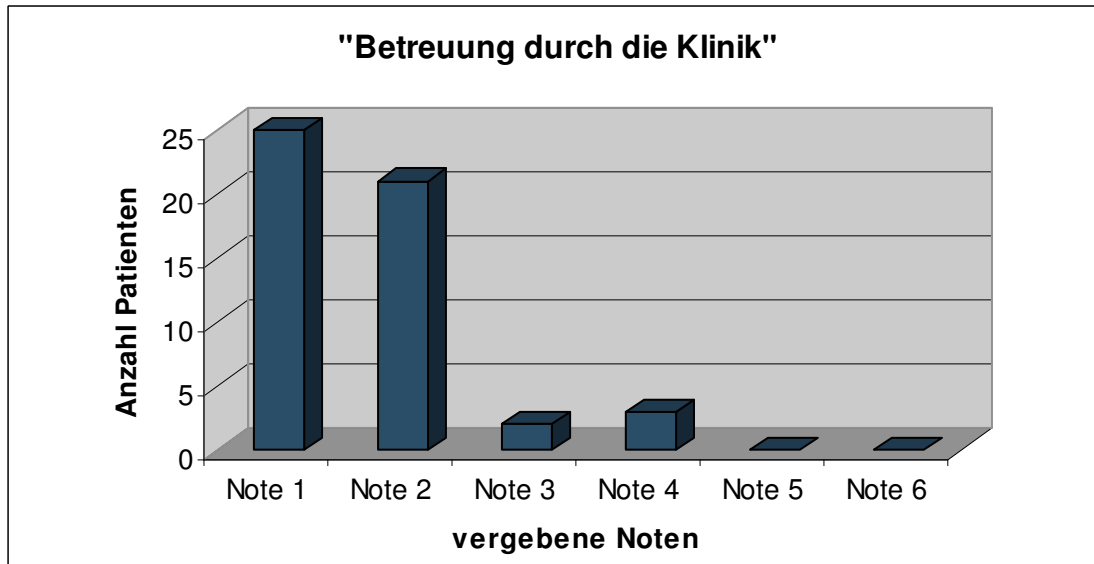


Abb. 4.9: Notenverteilung für „Betreuung durch die Klinik“

Die Betreuung durch die Klinik wurde 25 Mal mit der Note 1 und 21 Mal mit der Note 2 bewertet. Die Note 3 wurde zweimal, die Note 4 dreimal und die Noten 5 und 6 überhaupt nicht vergeben. 90% der Patienten bewerteten die Betreuung durch die Klinik also mit Note 2 oder besser.

Auf die Frage „Hat Ihnen die Therapie geholfen?“ antworteten fast drei Viertel (74%) der Patienten mit „Ja“. 14% waren nicht der Ansicht, dass Ihnen die Therapie geholfen hatte und 12% waren unentschieden.

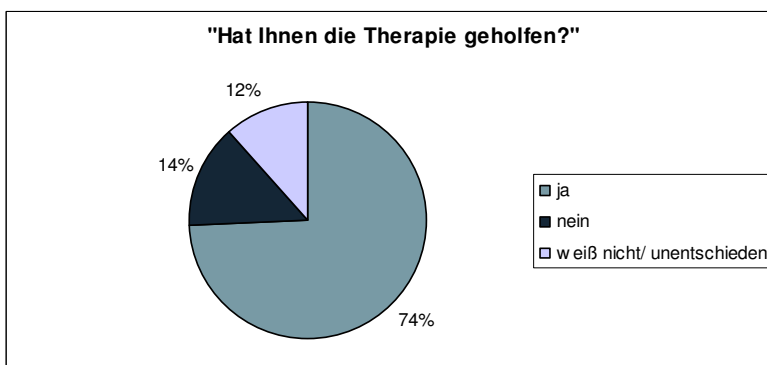


Abb. 4.10: Frage an Patienten: „Hat Ihnen die Therapie geholfen?“

Die Frage „Würden Sie die Therapie fortsetzen?“ beantworteten 80% der Patienten mit „Ja“, 12% mit „Nein“ und 8% waren unentschieden.

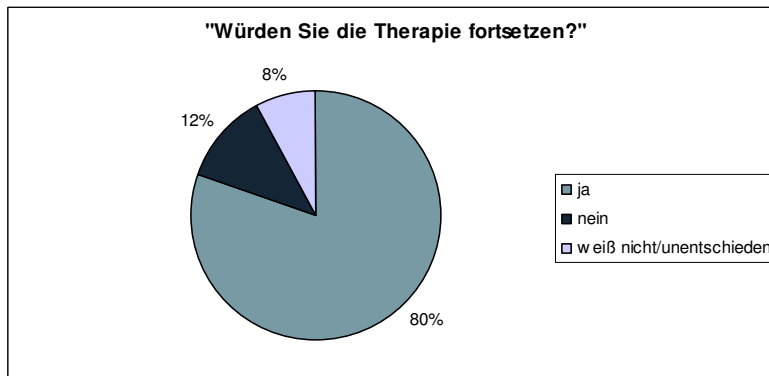


Abb. 4.11 Frage an Patienten: „Würden Sie die Therapie fortsetzen?“

90% der Patienten würden sich noch einmal für die Therapie entscheiden. 6% beantworten die Frage mit „Nein“ und 4% sind unentschieden.

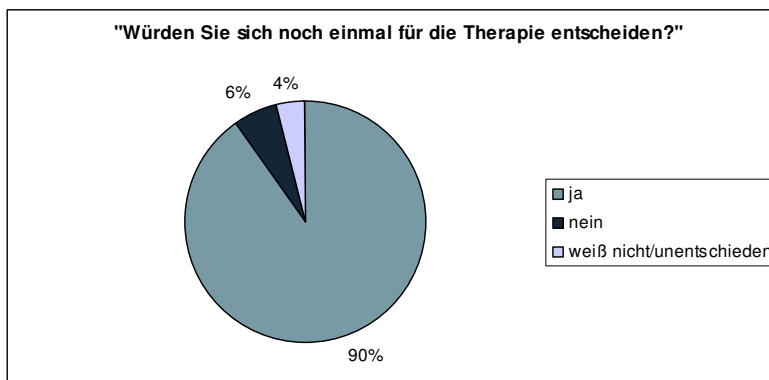


Abb. 4.12: Frage an Patienten: „Würden Sie sich noch einmal für die Therapie entscheiden?“

4.6 Entwicklung der Lebensqualität

4.6.1 VFQ 25 - Fragebogen

Der VFQ-25-Gesamtwert zeigte einen statistisch signifikanten Anstieg von im Mittel $72,65 \pm 15,81$ auf $76,20 \pm 15,72$ nach der Therapie ($p=0,028$; Wilcoxon-Test). Der Median stieg von 73,83 (IQR 20,19) auf 79,50 (IQR 25,83).

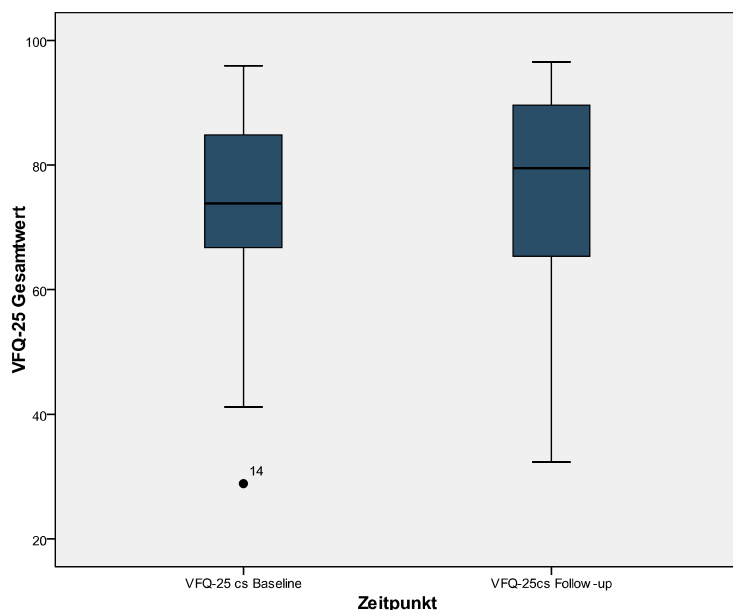


Abb. 4.13: VFQ-25 Gesamtwert bei Baseline und Follow-up

Es gab einen vergleichbaren Anstieg des VFQ-25-Gesamtwertes um etwa dreieinhalb Punkte unabhängig davon, ob das bessere oder das schlechtere Auge behandelt worden war (3,44 Punkte Unterschied „schlechteres Auge“ und 3,73 „besseres Auge“). Die Zunahme zwischen Baseline und Follow-up war in beiden Gruppen statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4.2: VFQ-25 Gesamtwert bei Baseline und Follow-up in den beiden Patientengruppen

Gesamte Stichprobe n=55			Schlechteres Auge be- handelt n=36		Besseres Auge behandelt n=18		p-Wert**	
<u>Mittelwert ± Standardabweichung</u>								
	BL	FU	BL	FU	BL	FU	BL ⁺	FU ⁺
VFQ-25 Gesamtwert	72,65	76,20	74,29	77,73	68,47	72,20		
	±15,81	±15,72	±15,93	±14,89	±15,22	±17,08	0,119	0,229
p-Wert *		0,028	0,100		0,170			
*Wilcoxon-Test; +Mann-Whitney-U-Test, **p-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen den Werten zur Baseline (BL) und Follow-up (FU) zwischen der Gruppe „schlechteres Auge behandelt“ und der Gruppe „besseres Auge behandelt“; signifikante Unterschiede sind fett hervorgehoben.								

Die meisten Patienten profitierten von der Intervention, aber 16 Patienten (29,6%) hatten einen niedrigeren VFQ-25-Gesamtwert als vor der Therapie. 27 Patienten (50,0%) wiesen einen Anstieg von 0 bis 10 Punkten auf, sieben Patienten (13,0%) einen Zuwachs von 10 bis 20 Punkten, drei Patienten (5,6%) von 20 bis 30 Punkten und ein Patient von 30 bis 40 Punkten (39,52 Punkte).

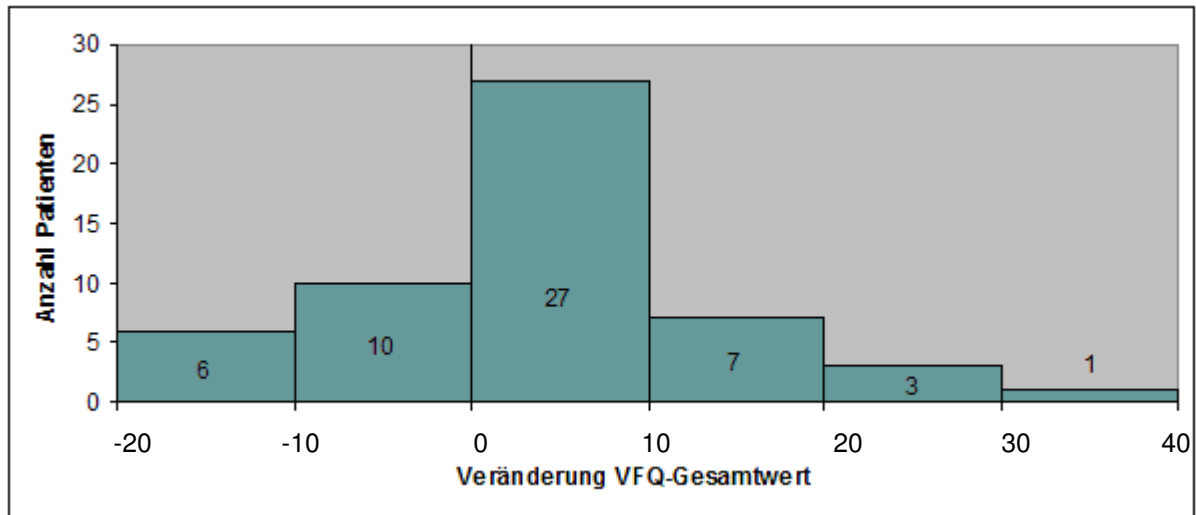


Abb. 4.14: Veränderung VFQ-25 Gesamtwert in Punkten nach der Therapie (Baseline zu Follow-up)

Vor allem in der Gruppe, in der das schlechtere Auge behandelt wurde, zeigten einige Patienten einen starken Anstieg von bis zu 40 Punkten im VFQ-25-Gesamtwert. Die behandelten besseren Augen zeigten keine so große Zunahme an Punkten (maximale Zunahme 30,75; sonst kein weiterer Patient über 20 Punkte).

4.6.2 Patientenpräferenzen

Nutzwerte wurden durch den EQ-5D Fragebogen, SG und TTO ermittelt. Die Patientenpräferenzen stiegen nach der Behandlung an. Dabei reichte die Zunahme für die gesamte Stichprobe von 2 Utils (Standard Gamble mit dem Anker „Tod“) bis zu 6,6 Utils (EQ-5D Deutscher TTO).

Der einzige statistisch signifikante Anstieg der gesamten Stichprobe wurde mit der Visuellen Analogskala ermittelt ($p=0,002$; siehe Tabelle 4.3).

Tabelle 4.3: Nutzwerte EQ-5D, Standard Gamble, Time Trade off und Visuelle Analogskala

Gesamte Stichprobe n=55			Schlechteres Auge be- handelt n=36		Besseres Auge behandelt n=18		p-Wert**	
<u>Mittelwert ± Standardabweichung</u>								
	BL	FU	BL	FU	BL	FU	BL ⁺	FU ⁺
EQ-5D								
Europäische VAS	0,73±0,24	0,76±0,20	0,75±0,25	0,77±0,21	0,68±0,22	0,73±0,19	0,263	0,480
p-Wert *		0,343		0,732		0,245		
EQ-5D								
Deutscher TTO	0,79±0,26	0,86±0,20	0,80±0,27	0,87±0,20	0,78±0,25	0,83±0,22	0,354	0,679
p-Wert *		0,071		0,255		0,254		
EQ-5D								
Deutsche VAS	0,75±0,25	0,79±0,21	0,77±0,25	0,81±0,22	0,70±0,24	0,75±0,20	0,154	0,227
p-Wert *		0,264		0,475		0,198		
Standard Gamble								
„Tod“	0,95±0,12	0,97±0,08	0,95±0,13	0,98±0,05	0,94±0,10	0,96±0,12	0,353	0,808
p-Wert *		0,785		0,938		0,888		
Standard Gamble								
„Erblindung“	0,95±0,12	0,98±0,06	0,95±0,12	0,98±0,05	0,95±0,10	0,98±0,08	0,899	0,169
p-Wert *		0,142		0,224		0,343		
Time Trade-off	0,89±0,16	0,92±0,16	0,87±0,16	0,90±0,17	0,95±0,03	0,95±0,04	0,020	0,222
p-Wert *		0,387		0,466		0,892		
Visuelle Analogskala	53,27	61,36	53,06	65,14	52,78	52,50		
	±14,43	±18,0	±13,99	±16,50	±3,67	±4,24	0,926	0,012
p-Wert *		0,002		<0,001		0,979		

*Wilcoxon-Test; [#]Pearsons Chi²; ⁺Mann-Whitney-U-Test, **p-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen den Werten zur Baseline (BL) und Follow-up (FU) zwischen der Gruppe „schlechteres Auge behandelt“ und der Gruppe „besseres Auge behandelt“; EQ-5D Nutzwerte ermittelt anhand europäischer Visueller Analogskala (VAS), deutschem Time Trade-off (TTO) und deutscher VAS; Standard Gamble mit Anker „Tod“ und „Erblindung“; signifikante Unterschiede sind **fett** hervorgehoben.

Es gab keine signifikante Veränderung von Nutzwerten im Vergleich Baseline und Follow-up (Tabelle 4.3, vierte Spalte) oder innerhalb der Patientengruppe „besseres Auge behandelt“ und „schlechteres Auge behandelt“ (zweite und dritte Spalte), außer bei der Visuellen Analogskala und dem Time Trade-off. Die visuelle Analogskala zeigte einen statistisch signifikanten Anstieg zwischen Baseline und Follow-up bei Patienten, deren schlechteres Auge behandelt wurde ($p < 0,001$). Die Differenz der VAS-Werte zwischen den Gruppen „schlechteres Auge behandelt“ und „besseres Auge behandelt“ beim Follow-up war statistisch signifikant ($65,14 \pm 16,50$ beziehungsweise $52,50 \pm 4,24$ für „schlechteres Auge behandelt“ und „besseres Auge behandelt“, $p = 0,012$). Die Werte des TTO unterschieden sich zur Baseline in den Gruppen „schlechteres Auge behandelt“ und „besseres Auge behandelt“ signifikant ($p = 0,020$).

Die folgende Abbildung zeigt die EQ-5D Nutzwerte bei Baseline und Follow-up für die Auswertung nach europäischer VAS, deutschem TTO und deutscher VAS. Es kommt jeweils zu einem Anstieg der Nutzwerte.

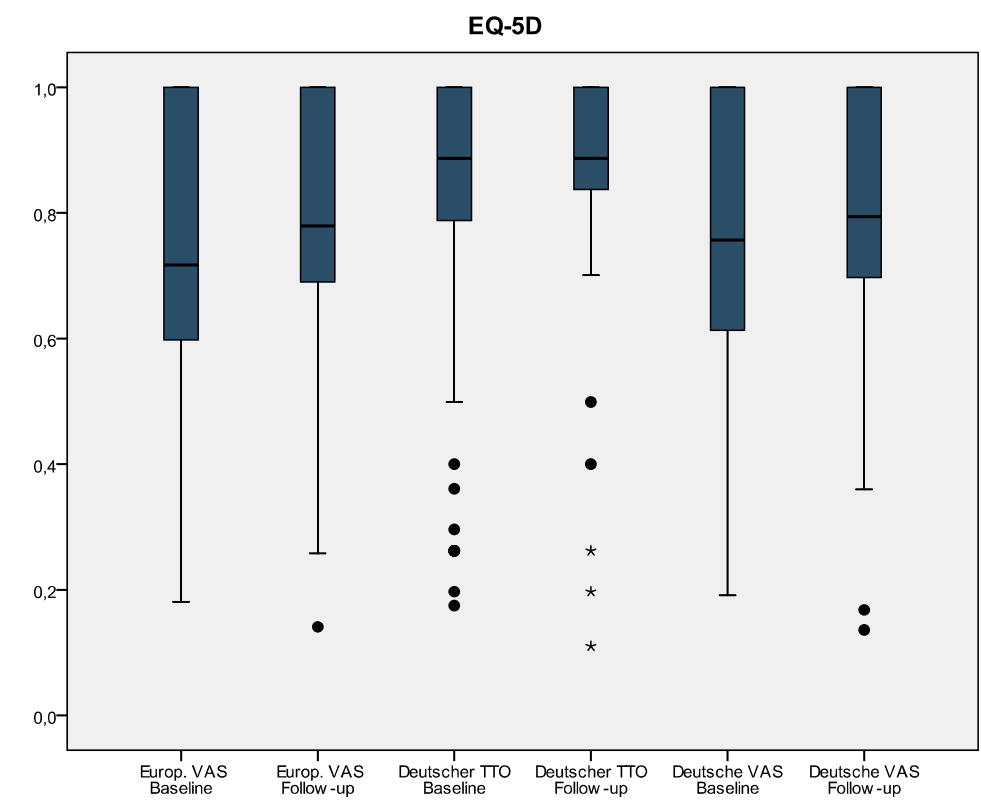


Abb. 4.15: Auswertung des EQ-5D nach europäischer VAS, deutschem TTO und deutscher VAS; Nutzwerte bei Baseline und Follow-up

Die visuelle Analogskala zeigte einen signifikanten Anstieg in der gesamten Stichprobe ($p=0,002$).

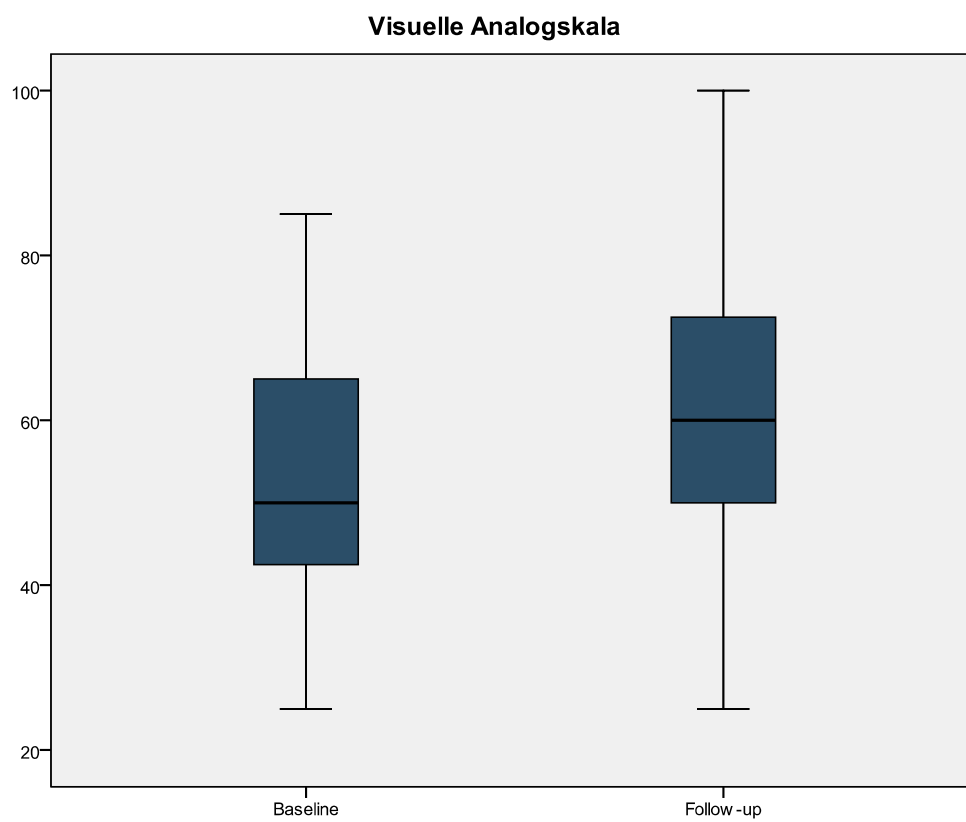


Abb. 4.16: Visuelle Analogskala, Werte bei Baseline und Follow-up

Tabelle 4.4: Zusammenfassung der Ergebnisse

Gesamte Stichprobe n=55			Schlechteres Auge behandelt n=36		Besseres Auge behandelt n=18		p-Wert**	
Geschlecht	männlich	15 (27,3%)	12 (33,3%)		3 (16,7%)		0,197 [#]	
	weiblich	40 (72,7%)	24 (66,7%)		15 (83,3%)			
<u>Mittelwert ± Standardabweichung</u>								
Alter (Jahren)		75,5±6,9	75,6±7,0		75,2±7,0		0,833 ⁺	
		BLFU	BLFU	BLFU	BLFU	BL ⁺ FU ⁺		
Visus behandeltes Auge (LogMAR)		0,60±0,350,52±0,36	0,69±0,350,57±0,38	0,43±0,310,43±0,32		0,0060,271		
p-Wert*		0,002	0,001	0,916				
Visus anderes Auge (LogMAR)		0,46±0,640,47±0,61	0,19±0,150,22±0,20	1,01±0,860,96±0,83		<0,001<0,001		
p-Wert*		0,460	0,180	0,216				
PHP™ Gesamtwert		4,45±3,514,45±4,12	4,91±3,474,84±4,38	3,80±3,533,50±3,41		0,3410,243		
p-Wert*		0,240	0,505	0,125				
VFQ-25 Gesamtwert		72,6576,20	74,2977,73	68,4772,20				
		±15,81±15,72	±15,93±14,89	±15,22±17,08		0,1190,229		
p-Wert *		0,028	0,100	0,170				
EQ-5D Europäische VAS		0,73±0,240,76±0,20	0,75±0,250,77±0,21	0,68±0,220,73±0,19		0,2630,480		
p-Wert *		0,343	0,732	0,245				
EQ-5D Deutscher TTO		0,79±0,260,86±0,20	0,80±0,270,87±0,20	0,78±0,250,83±0,22		0,3540,679		
p-Wert *		0,071	0,255	0,254				
EQ-5D Deutsche VAS		0,75±0,250,79±0,21	0,77±0,250,81±0,22	0,70±0,240,75±0,20		0,1540,227		
p-Wert *		0,264	0,475	0,198				
Standard Gamble								
„Tod“		0,95±0,120,97±0,08	0,95±0,130,98±0,05	0,94±0,100,96±0,12		0,3530,808		
p-Wert *		0,785	0,938	0,888				
Standard Gamble								
„Erblindung“		0,95±0,120,98±0,06	0,95±0,120,98±0,05	0,95±0,100,98±0,08		0,8990,169		
p-Wert *		0,142	0,224	0,343				
Time Trade-off		0,89±0,160,92±0,16	0,87±0,160,90±0,17	0,95±0,030,95±0,04		0,0200,222		
p-Wert *		0,387	0,466	0,892				
Visuelle Analogskala		53,2761,36	53,0665,14	52,7852,50				
		±14,43±18,0	±13,99±16,50	±3,67±4,24		0,9260,012		
p-Wert *		0,002	<0,001	0,979				

*Wilcoxon-Test; [#]Pearsons Chi²; ⁺Mann-Whitney-U-Test, **p-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen den Werten zur Baseline (BL) und Follow-up (FU) zwischen der Gruppe „schlechteres Auge behandelt“ und der Gruppe „besseres Auge behandelt“; EQ-5D Nutzwerte ermittelt anhand europäischer Visueller Analogskala (VAS), deutschem Time Trade-off (TTO) und deutscher VAS; Standard Gamble mit Anker „Tod“ und „Erblindung“; signifikante Unterschiede sind **fett** hervorgehoben.

4.7 Korrelationen und Vergleiche

4.7.1 Vergleich subjektive Visusänderung und objektiver Visusverlauf

Die subjektive Wahrnehmung der Visusänderung durch die Patienten (besser/schlechter/gleich) wurde mit der tatsächlichen Visusänderung in logMAR verglichen.

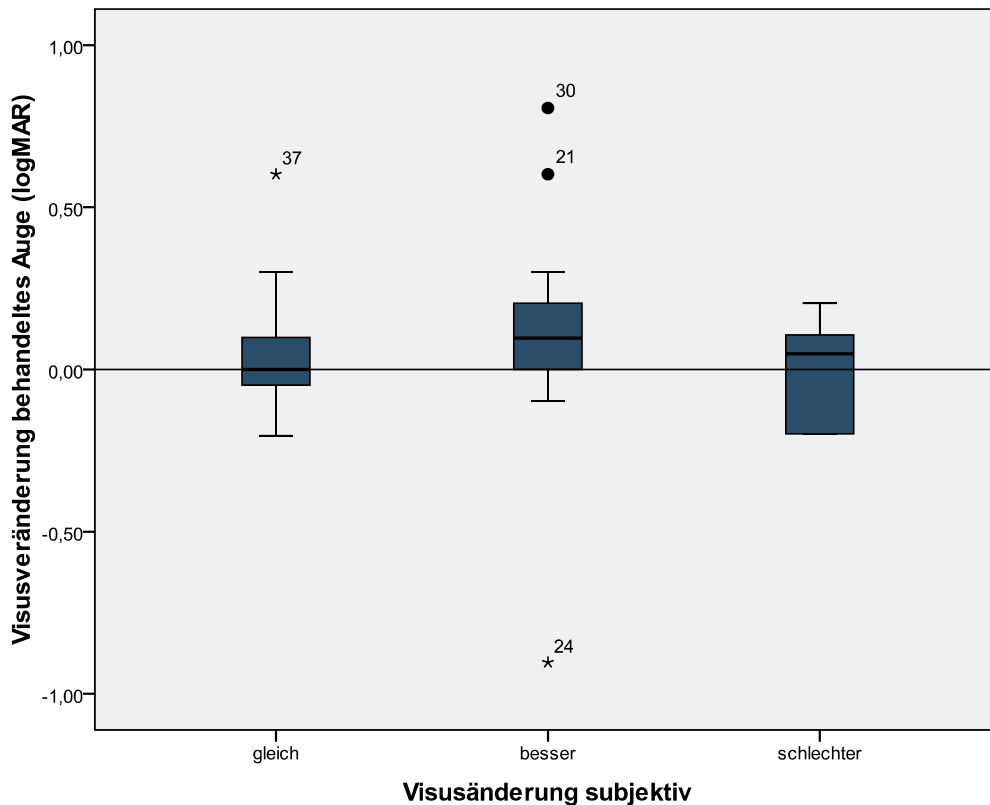


Abb. 4.17: Vergleich subjektive Visusänderung und tatsächlicher Visusverlauf

Patienten, die ihre Sehschärfe als subjektiv gleich einschätzten, zeigten auch objektiv einen nahezu gleichen Visus (Median 0,000; IQR 0,20). Diejenigen, die ihren Visus als besser beschrieben, hatten tatsächlich eine Verbesserung des Visus in logMAR erfahren (Median 0,097; IQR 0,20). Einige Patienten berichteten über eine subjektive Sehverschlechterung. Der Median liegt in dieser Gruppe etwas über Null (Median 0,049; IQR 0,33). Zwei Patienten zeigten eine leichte Verschlechterung von -0,2 logMAR, ein Patient hatte einen unveränderten Visus und drei Patienten zeigten einen leichten Anstieg.

Die Gruppen subjektive Visusänderung: „gleich“, „besser“ und „schlechter“ wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test für n unverbundene Stichproben miteinander verglichen. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,316$).

4.7.2 Vergleich der Metamorphopsienänderung objektiv versus subjektiv

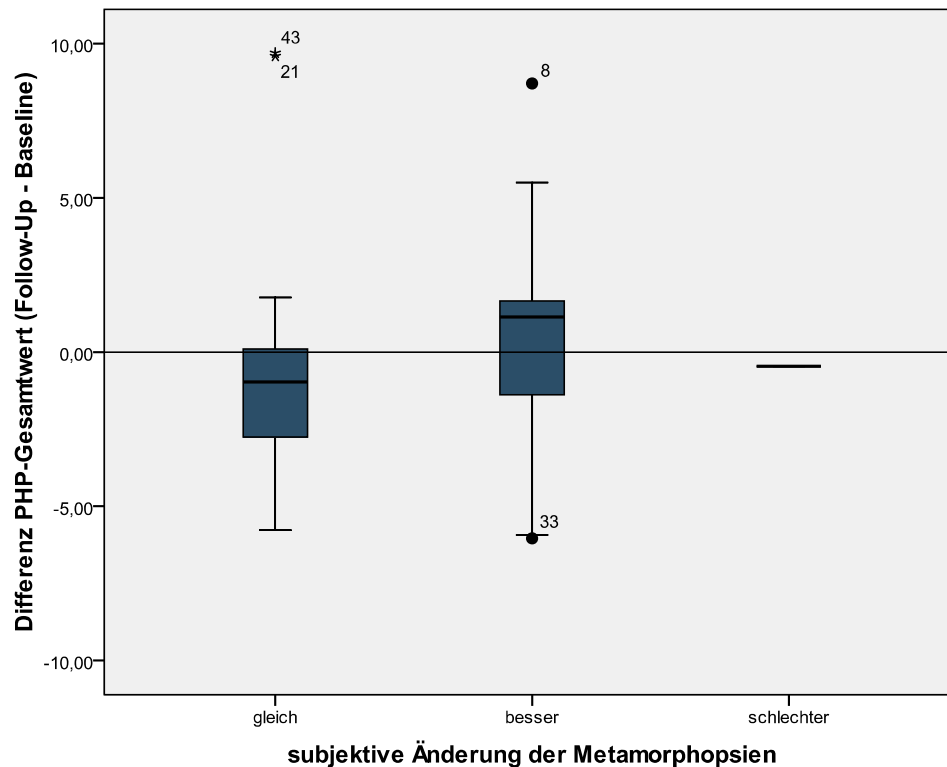


Abb. 4.18: Vergleich subjektive Änderung der Metamorphopsien und tatsächliche Veränderung im PHPTM

27 Patienten gaben subjektiv keine Änderung der Metamorphopsien an. Der Median lag in der Gruppe „gleich“ bei -1,09 (IQR 4,58). Der negative Wert bedeutet eine Verminderung der Metamorphopsien im PHPTM zum Follow-Up im Vergleich mit der Baseline. Die Patienten, die ihre Metamorphopsien nach der Therapie als „gleich“ bezeichneten, hatten also tatsächlich insgesamt eine Abnahme ihrer Metamorphopsien erfahren. 19 Patienten berichteten über eine Verbesserung. Der Median lag in der Gruppe „besser“ bei 1,13 (IQR 14,75). In dieser relativ kleinen Gruppe zeigten drei Patienten eine besonders starke Verschlechterung ihrer Metamorphopsien und eine Zunahme von +4,58 bis hin zu +8,71 im PHPTM-Gesamtwert. Der Rest verteilte sich um den Nullpunkt. Insgesamt zeigten Patienten, die das Ausmaß ihrer Metamorphopsien nach der Therapie als „besser“ angaben, aber eine leichte Verschlechterung und Zunahme ihrer Metamorphopsien. Nur ein Patient berichtete über eine subjektive Verschlechterung seiner Metamorphopsien. Sein Wert von -0,46 zeigt eine leichte Verbesserung im PHPTM-Gesamtwert. Der paarweise Vergleich der Gruppen „gleich“ und „besser“ mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,144$).

4.7.3 Korrelation von objektiver Visusänderung und objektiver Metamorphopsienänderung

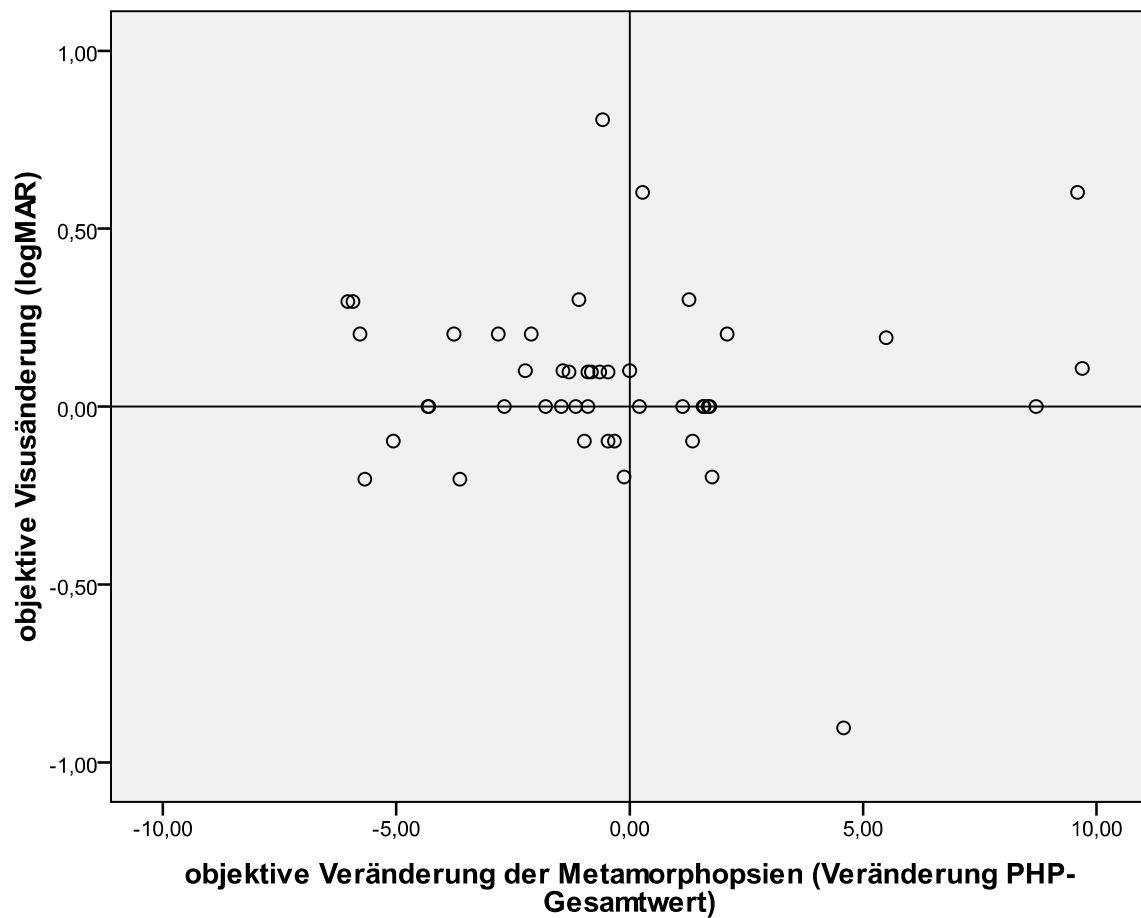


Abb. 4.19: Korrelation von objektiver Visusänderung und objektiver Änderung der Metamorphopsien

Bei einigen Patienten des vorliegenden Kollektivs verbesserte sich der Visus deutlich, aber die Metamorphopsien blieben unverändert oder verschlechterten sich sogar. Andere Patienten wiesen eine Visusverschlechterung auf, während gleichzeitig die Metamorphopsien gleich blieben oder weniger wurden. Bei einigen Patienten nahmen sowohl Visus als auch Metamorphopsien gleichzeitig zu oder ab. Die Visusänderung des behandelten Auges und die Veränderung der Metamorphopsien, ermittelt durch den PHPTM-Gesamtwert, korrelierten nicht miteinander (Spearman's Rho 0,729).

4.7.4 Visus und Lebensqualität

4.7.4.1 Korrelation Visusänderung und Änderung der Lebensqualität

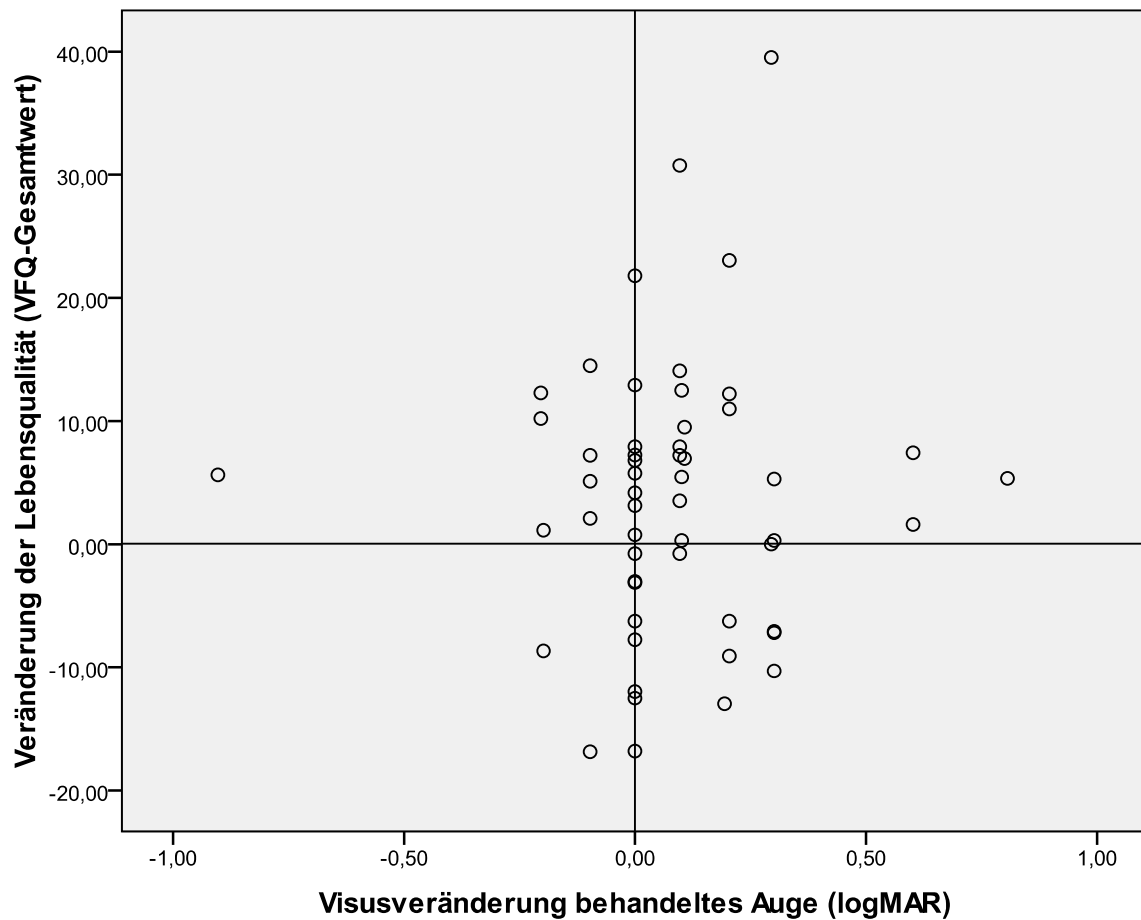


Abb. 4.20: Korrelation von objektiver Visusänderung und objektiver Änderung der Lebensqualität

Die Veränderung des Visus am behandelten Auge korrelierte nicht mit der Veränderung der Lebensqualität, ermittelt durch den VFQ-Gesamtwert (Spearman's Rho=0,949). Eine Visusverbesserung durch die Therapie bedingte also nicht zwangsläufig eine Verbesserung der Lebensqualität. Patienten mit Visusgewinn konnten auch eine schlechtere Lebensqualität aufweisen und umgekehrt.

4.7.4.2 Vergleich objektive Visusänderung und objektive Lebensqualitätsänderung

Die Patienten wurden anhand ihrer objektiven, mit der EDTRS-Tafel ermittelten, Visusänderung in drei Gruppen unterteilt. Patienten mit „gleichem“ Visus, also ohne Visusänderung durch die Ranibizumab-Therapie, zeigten insgesamt auch keine starke Veränderung der Lebensqualität. Der Median liegt in dieser Gruppe bei 0,757 (IQR 14,02). Die zweite Gruppe, mit objektiv „besserem“ Visus erfuhr auch einen deutlichen Anstieg der Lebensqualität (Median 5,334; IQR 11,74).

Patienten mit einem objektiv „schlechteren“ Visus wiesen allerdings ebenfalls einen Lebensqualitätsanstieg auf (Median 5,369; IQR 12,05).

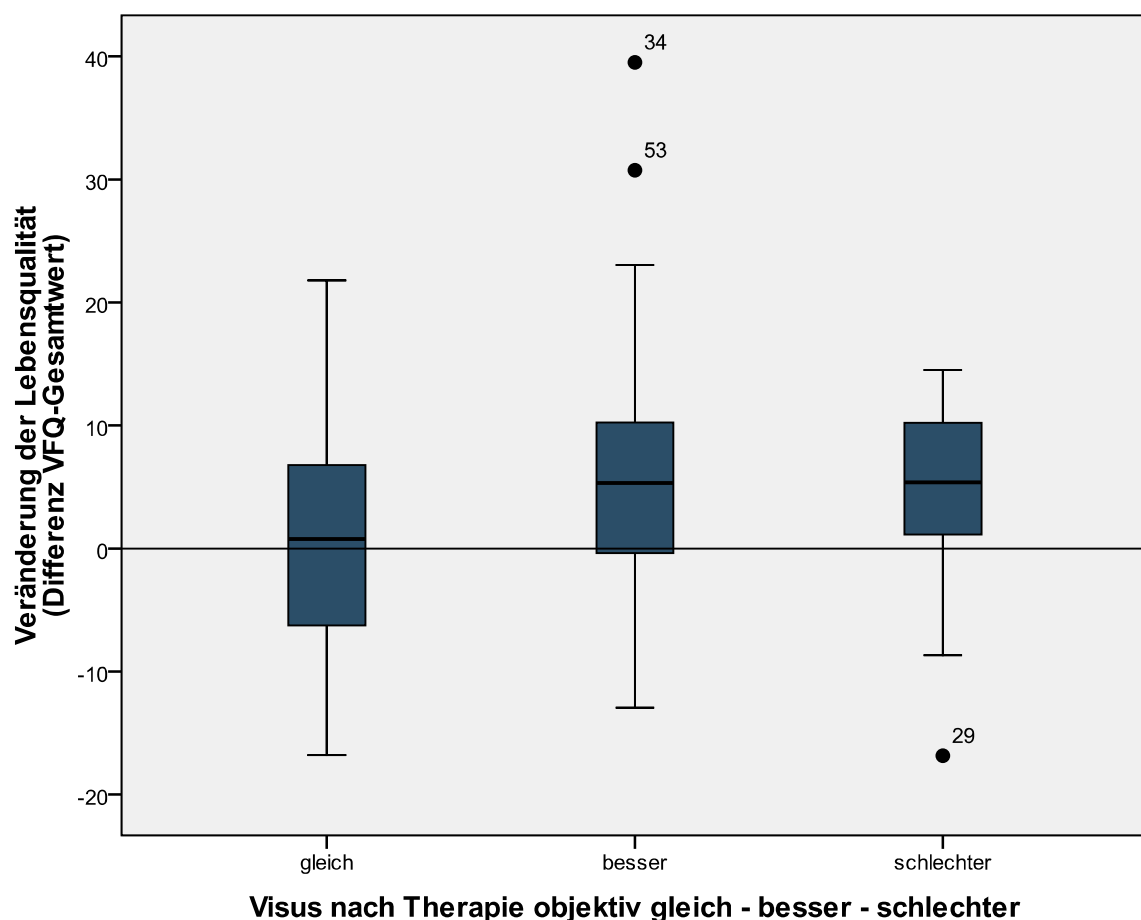


Abb. 4.21: Vergleich von objektiver Änderung der Lebensqualität und objektiver Visusänderung, unterteilt in gleich, besser und schlechter.

Die Gruppen objektive Visusänderung: „gleich“, „besser“ und „schlechter“ wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test untersucht ($p=0,400$). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

4.7.4.3 Vergleich subjektive Visusänderung und objektive Lebensqualitätsänderung

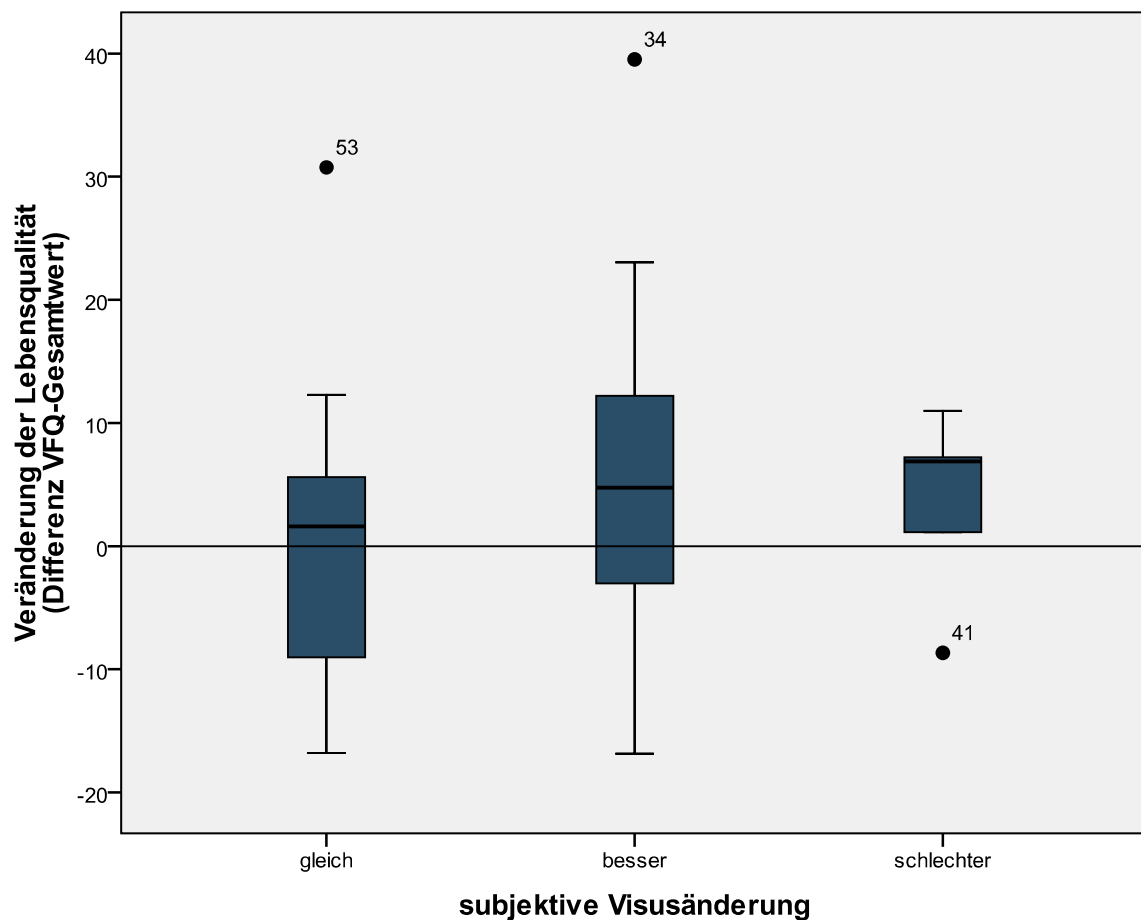


Abb. 4.22: Vergleich von objektiver Änderung der Lebensqualität und subjektiver Visusänderung

Patienten, die ihren Visus nach der Therapie subjektiv als „gleich“ einschätzten, zeigten tatsächlich keine große Veränderung im VFQ-Gesamtwert (Median 1,599; IQR 16,04). Die Gruppe Patienten, die subjektiv eine Visusbesserung beschrieben, hatten einen stärkeren Anstieg der Lebensqualität erfahren als die erste Gruppe (Median 4,751; IQR 15,33). Einige Patienten beschrieben ihren Visus nach den Injektionen mit Ranibizumab als „schlechter“. Tatsächlich kam es in dieser kleinen Gruppe aus sechs Patienten ebenfalls zu einem Anstieg der Lebensqualität (Median 6,875; IQR 9,48).

Der Kruskal-Wallis-Test der drei Gruppen ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,399$).

4.7.5 Metamorphopsien und Lebensqualität

4.7.5.1 Korrelation Metamorphopsienänderung und Änderung der Lebensqualität

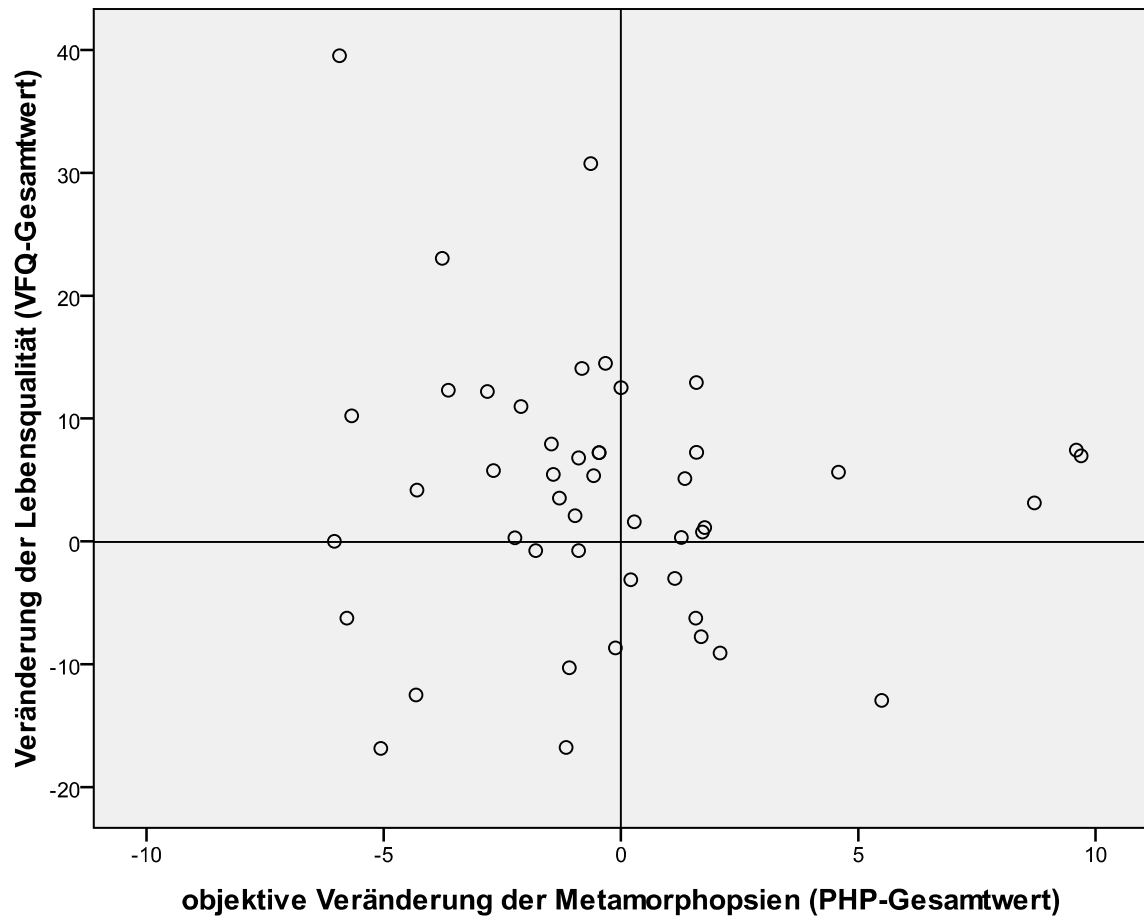


Abb. 4.23: Korrelation von objektiver Änderung der Lebensqualität und objektiver Änderung der Metamorphopsie

Die Veränderung der Metamorphopsien (PHPTM-Gesamtwert) korrelierte nicht mit der Veränderung der Lebensqualität, ermittelt durch den VFQ-Gesamtwert (Spearman's Rho=0,516).

4.7.5.2 Vergleich objektive Metamorphopsienänderung und Lebensqualitätsänderung

Die Patienten wurden anhand ihrer, mit dem PHPTM ermittelten, Änderung der Metamorphopsien in zwei Gruppen unterteilt. Patienten mit objektiver Besserung beziehungsweise Abnahme der Metamorphopsien, erfuhren auch einen deutlichen Anstieg der Lebensqualität (Median 5,458; IQR 12,35). Die Patienten, bei denen eine Zunahme der Metamorphopsien nachgewiesen wurde, wiesen ebenfalls einen leichten Lebensqualitätsanstieg auf (Median 1,362; IQR 10,93).

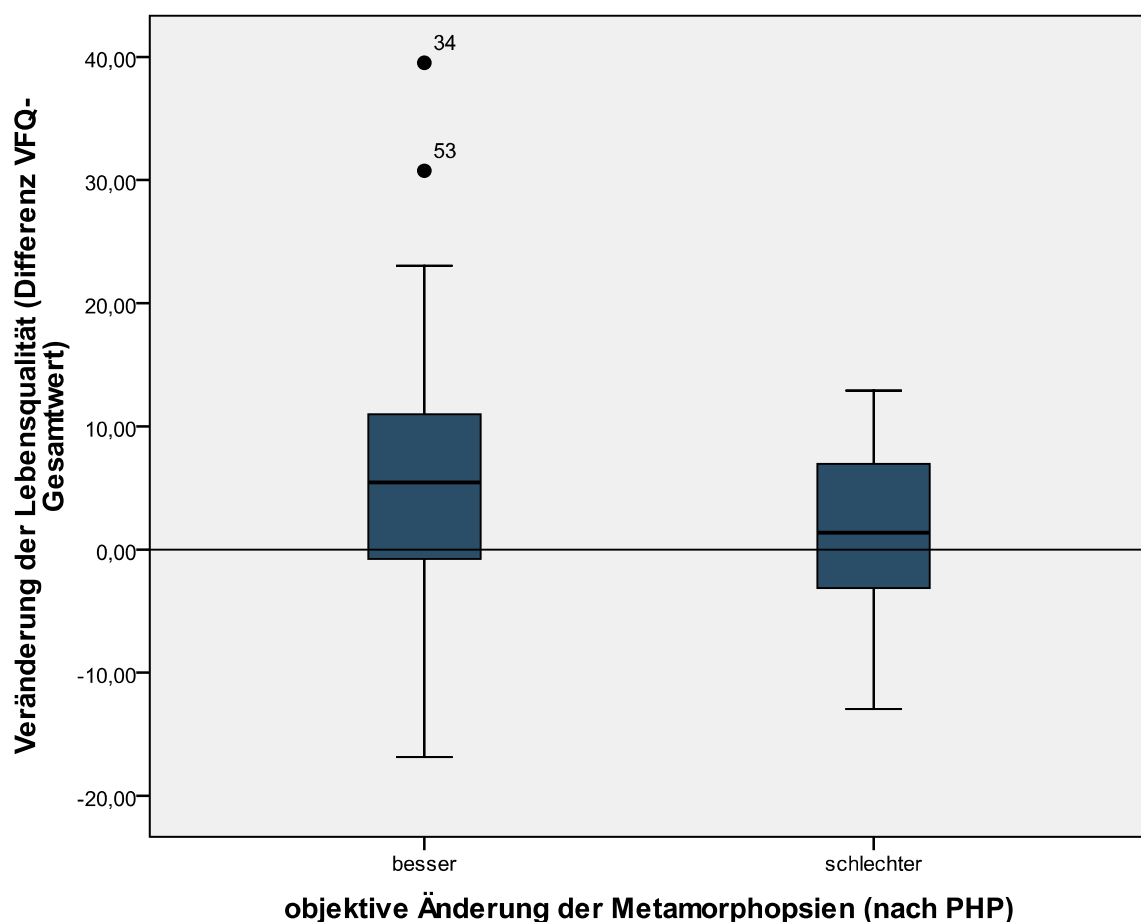


Abb. 4.24: Vergleich von objektiver Änderung der Lebensqualität und objektiver Metamorphopsienänderung (unterteilt in besser und schlechter)

Die Gruppen objektive Änderung der Metamorphopsien: „besser“ und „schlechter“ wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen ($p=0,269$). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

4.7.5.3 Vergleich subjektive Metamorphopsienänderung und Lebensqualitätsänderung

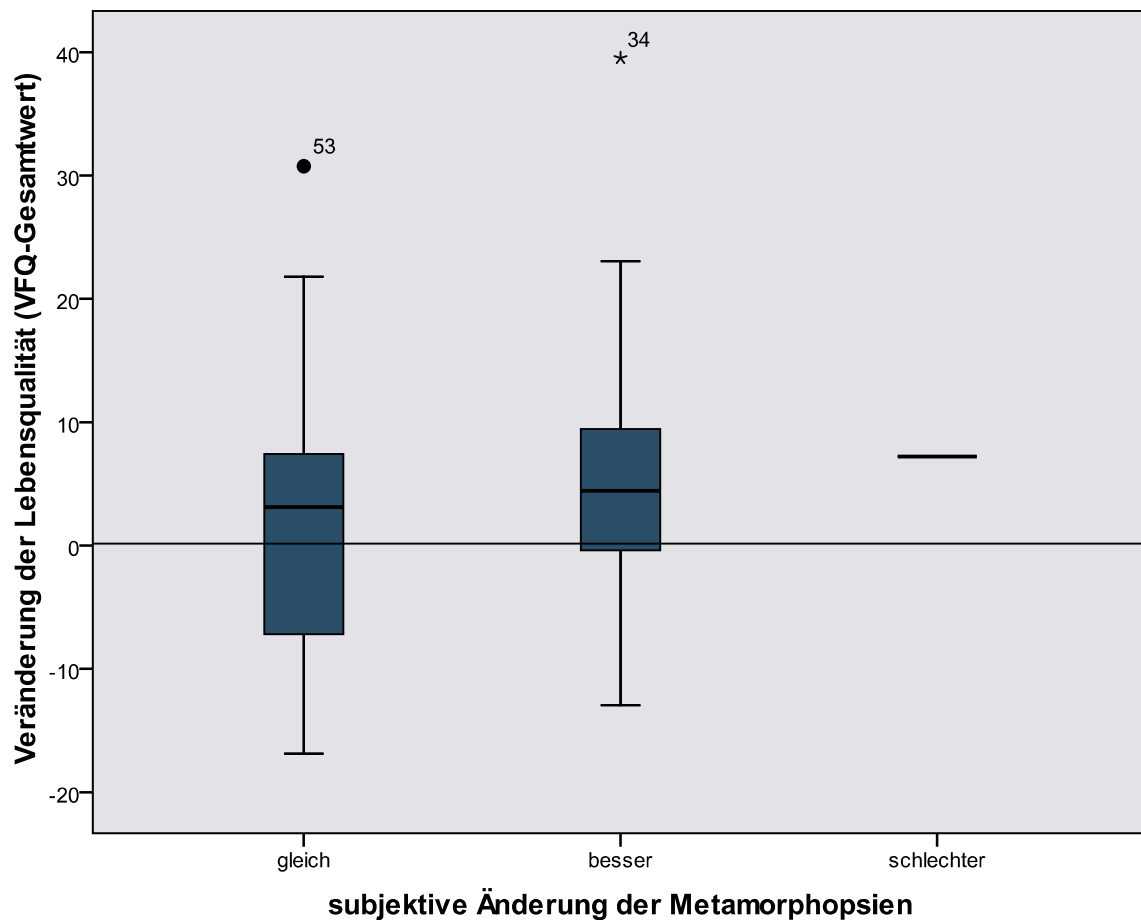


Abb. 4.25: Vergleich von objektiver Änderung der Lebensqualität und subjektiver Änderung der Metamorphopsien (unterteilt in gleich, besser und schlechter)

Patienten, die ihre Metamorphopsien nach der Therapie subjektiv als „gleich“ einschätzten, zeigten insgesamt eine leichte Verbesserung der Lebensqualität (Median 3,126; IQR 15,46). Die Gruppe Patienten, die subjektiv eine Besserung der Metamorphopsien beschrieben, erfuhr einen stärkeren Anstieg der Lebensqualität als die erste Gruppe (Median 4,428; IQR 10,79). Ein Patient beschrieb seine Metamorphopsien nach den Injektionen mit Ranibizumab als „schlechter“. Die Veränderung seines VFQ-Gesamtwerts betrug 7,209 was einen Anstieg der Lebensqualität bedeutet.

Der paarweise Vergleich der Gruppen „gleich“ und „besser“ mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,406$).

5 Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Das Patientenalter betrug im vorliegenden Kollektiv im Mittel 75,5 Jahre ($\pm 6,9$ Jahre Standardabweichung). Eine französische Studie von Cohen et al. an 357 Patienten, die neu mit einer neovaskulären AMD diagnostiziert wurden, zeigte 2006 ein Alter von $75,4 \pm 6,7$ Jahren bei Erstdiagnose der nvAMD, was dem vorliegenden Patientenkollektiv sehr nahe kommt. 1986 war die Diagnose im Mittel mit $80,1 (\pm 8,9)$ Jahren gestellt worden (2011). Der Unterschied könnte durch modernere und bessere Möglichkeiten der Diagnostik bedingt sein, wodurch die nvAMD heute früher diagnostiziert und behandelt werden kann.

Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich mit zunehmendem Alter eine steigende Anzahl Patienten in den Gruppen bis zu einem Häufigkeitsgipfel in der Gruppe 76 – 80 Jahre. Dies entspricht den Angaben anderer Arbeiten. Die Prävalenz der exsudativen AMD steigt mit zunehmendem Alter stark an. So werden bei den großen epidemiologischen Studien wie der Beaver Dam Study, Blue Mountain Study und Rotterdam Eye Study (R. Klein et al., 2002), (Mitchell et al., 2002), (Vingerling et al., 1995) Prävalenzen zwischen 0,17% (55-64 Jahre) und bis zu 5,8% (älter als 85 Jahre) genannt (Smith et al., 2001).

In der WAVE-Studie, der größten Beobachtungsstudie zum Einsatz von Ranibizumab in Deutschland an 3633 Patienten, wurden proportional mehr jüngere Patienten mit nvAMD (<75 Jahre) therapiert, als zu erwarten gewesen wäre. In den Altersklassen 75-84 und über 84 ist ein deutlich höherer Behandlungsbedarf zu erwarten als in der WAVE-Studie behandelt wurden (Finger & Holz, 2012). Die Autoren der Studie erklären dies durch eine Unterversorgung der älteren Bevölkerung mit nvAMD. Als Gründe werden die häufig vielfältigen Erkrankungen älterer Menschen genannt, die das Aufsuchen von Augenärzten erschweren oder dazu führen, dass der Therapie der nvAMD weniger Bedeutung beigemessen wird. Außerdem ist die Behandlung der nvAMD mit mindestens monatlichen Kontrollen für ältere Patienten oft schwierig zu bewerkstelligen.

Die geringere Anzahl sehr alter Patienten in unserem Kollektiv ist vermutlich ebenfalls auf demographische und gesundheitliche Ursachen zurückzuführen. Auch wenn die Prävalenz der Erkrankung mit zunehmendem Alter steigt, ist die Anzahl der Patienten mit sehr hohem Alter insgesamt kleiner. Wenige Menschen erreichen ein so hohes Alter, sodass die höheren Altersgruppen in unserem Kollektiv eine geringere Anzahl Patienten enthalten. Außerdem spielen

Komorbiditäten im höheren Alter eine größere Rolle, wodurch die Patienten möglicherweise weniger dazu in der Lage sind, eine Augenklinik aufzusuchen.

Das Geschlechtsverhältnis mit einem Überwiegen der Frauen (72,7% versus 27,3% Männer) lässt sich in der Literatur nur teilweise wieder finden. Einige Studien weisen auf eine leicht erhöhte Inzidenz der nvAMD bei Frauen hin (Javitt et al., 2003) (Smith et al., 1997). Ergebnisse der Blue Mountains Eye Study (Mitchell, et al., 2002) zeigen sogar eine doppelt so hohe Inzidenz der nvAMD bei Frauen im Vergleich zu Männern. Zwei Drittel der nvAMD-Patienten in der WAVE-Studie waren weiblich (Finger & Holz, 2012). Im Gegensatz dazu wurden in einer großen Untersuchung an 14572 Patienten, die die Ergebnisse der Beaver Dam, Blue Mountain und Rotterdam Eye Study zusammenfasste und kombiniert auswertete, keine signifikanten Geschlechtsunterschiede in der Prävalenz neovaskulärer AMD nachgewiesen (Smith, et al., 2001). Somit ist die Datenlage zum Einfluss des Geschlechts auf die AMD-Erkrankung bisher widersprüchlich. Der hohe Anteil weiblicher Patienten in der vorliegenden Studie könnte durch demographische Faktoren begründet sein. Frauen erreichen im Durchschnitt ein höheres Lebensalter als Männer. In den Altersgruppen, in denen nvAMD auftritt, ist der Anteil an Frauen also insgesamt höher. Eine weitere mögliche Ursache für das Überwiegen weiblicher Patienten könnte die höhere Bereitschaft von Frauen zum Arztbesuch sein, wodurch die Erkrankung bei ihnen häufiger diagnostiziert und auch therapiert wird.

5.2 Risikofaktoren für AMD

In der vorliegenden Studie gaben 68% der Frauen und 87% der Männer an, an einer arteriellen Hypertonie erkrankt zu sein. Damit war Bluthochdruck der häufigste vorhandene Risikofaktor für die altersbedingte Makuladegeneration in diesem Patientenkollektiv. Mehrere Studien belegen den Einfluss des Risikofaktors Hypertonie auf die nvAMD. In einer Fall-Kontroll-Studie zum Einfluss von Hypertension und kardiovaskulären Erkrankungen auf die AMD von Hyman et al. zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und nvAMD (2000). Ein systematischer Review und eine Metaanalyse von 18 prospektiven und sechs Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 113780 Personen zeigte ebenfalls eine moderate und konsistente Assoziation von Hypertension und AMD (Chakravarthy et al., 2010).

Eine AMD-Erkrankung des anderen Auges und eine Fettstoffwechselstörung folgten auf Rang zwei und drei der vorhandenen Risikofaktoren in diesem Kollektiv. Patienten mit einseitiger exsudativer AMD entwickeln im Laufe der Zeit häufig auch eine neovaskuläre AMD am anderen Auge (Silva et al., 2011).

Der Einfluss einer Fettstoffwechselstörung auf die nvAMD ist ebenfalls durch mehrere Untersuchungen belegt. Beim systematischen Review mit Metaanalyse von Chakravarthy et al. zeigten die Gesamtcholesterinwerte und die Werte von HDL und Triglyzeriden im Serum eine schwache Assoziation mit AMD (2010). Die kombinierte Auswertung der Daten der Beaver Dam Study, Blue Mountains Study und der Rotterdam Eye Study ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Gesamtcholesterin im Serum und dem Auftreten von AMD (Tomany et al., 2004).

Mehr als ein Drittel der Patienten (35% der Frauen und 47% der Männer) waren aktive Raucher oder ehemalige starke Raucher. Laut Tomany et al. haben aktive und ehemalige Raucher ein erhöhtes Risiko an neovaskulärer und anderen Formen der AMD zu erkranken (2004). Auch im Review von Chakravarthy et al. ergab sich eine starke und konsistente Assoziation zwischen aktivem Zigarettenrauchen und der Entstehung einer AMD (2010).

Der Myokardinfarkt war vor allem bei den Männern ein verbreiteter Risikofaktor mit 33%. Eine kardiovaskuläre Erkrankung wie Angina pectoris oder Myokardinfarkt als Risikofaktor für AMD wurde bereits in mehreren Studien bestätigt (Tan et al., 2007), (Chakravarthy, et al., 2010).

Etwa ein Fünftel der Patienten (Frauen 23%, Männer 20%) gab eine Erkrankung an Diabetes mellitus an. In einer Studie von Olea et al. an 901 Patienten aus Spanien waren 28% der AMD-Patienten an Diabetes erkrankt (2011). Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der vorliegenden Studienpopulation. Im Review von Chakravarthy et al. wurde jedoch lediglich eine schwache Assoziation von Diabetes-Erkrankung und AMD aufgezeigt (2010).

Nur eine kleine Anzahl der Patienten der vorliegenden Stichprobe nannte eine positive Familienanamnese für AMD als vorhandenen Risikofaktor (Frauen 15%, Männer 7%). Laut Chakravarthy et al. besteht bei einer positiven Familienanamnese für AMD eine sehr starke Assoziation mit der Erkrankung an AMD; dies gilt ebenso für höheres Alter, aktives Zigarettenrauchen und zurückliegende Katarakt-Operation. Dagegen sind Geschlecht, Rassenzugehörigkeit, Irisfarbe und zerebrovaskuläre Erkrankungen nur schwach und inkonsistent mit der AMD assoziiert (2010). Die zerebrovaskuläre Erkrankung Apoplex war im vorliegenden Kollektiv nur von drei Personen genannt worden. Die untersuchten Patienten wiesen also jeweils einen oder mehrere der wichtigsten Risikofaktoren für AMD auf.

5.3 Visusentwicklung und subjektiver Seheindruck im Verlauf

In der vorliegenden Stichprobe führte die Behandlung der nvAMD mit Ranibizumab zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Sehschärfe des behandelten Auges. Die mittlere bestkorrigierte Sehschärfe stieg von $0,60 \pm 0,35$ logMAR auf $0,52 \pm 0,36$ logMAR ($p = 0,002$) nach drei Injektionen. Dies entspricht einem Anstieg um 4 ETDRS-Letters. Vorhergehende Studien belegen, dass Ranibizumab die Sehschärfe bei exsudativer AMD erhalten oder sogar verbessern kann. In einer Arbeit von Koch et al. an 74 Patienten stieg die mittlere bestkorrigierte Sehschärfe um 3,2 Letters vier Wochen nach der dritten Injektion (2011). Die MARINA Studie, eine Phase III-Studie an 716 Patienten, zeigte nach drei Injektionen mit 0,5 mg Ranibizumab einen Anstieg der bestkorrigierten Sehschärfe im Mittel um 5,9 Letters im Vergleich zur Baseline (Rosenfeld, et al., 2006).

Zu einem ähnlichen Resultat gelangte die ANCHOR-Studie. In dieser multizentrischen Phase III-Studie an 423 Patienten erhöhte sich die mittlere bestkorrigierte Sehschärfe nach drei Injektionen um 10 Letters (D. M. Brown et al., 2009). In der vorliegenden Arbeit werden diese Werte bei gleicher Tendenz etwas unterschritten.

Zusätzlich zur objektiven Visus-Messung wurden die Patienten über die subjektive Entwicklung ihres Sehvermögens befragt. Nach der ersten Injektion gaben 24 Patienten (47%) eine subjektive Verbesserung an, nach der zweiten Injektion 28 (55%) und nach der dritten Injektion 30 Patienten (59%). Beim Follow-up nannten 15 Patienten (29%) ein gleichbleibendes Sehvermögen, sechs Patienten (12%) sahen subjektiv schlechter. Zu einem vergleichbaren Ergebnis gelangte Koch et al. Während die objektiv ermittelte mittlere Sehschärfe nach der dritten Injektion wie in der vorliegenden Studie um etwa vier Letters anstieg, berichteten 68% der Patienten über eine subjektive Verbesserung, 21% keine Veränderung und 11% eine Verschlechterung des Sehvermögens im behandelten Auge (Koch, et al., 2011). Somit geben zwei Drittel der Patienten mit neovaskulärer AMD eine subjektive Verbesserung des Sehvermögens nach Therapie mit Ranibizumab an.

5.4 Metamorphopsienentwicklung und subjektiver Seheindruck im Verlauf

In dieser Arbeit blieb das Ausmaß der Metamorphopsien, erfasst durch den PreView PHPTM-Gesamtwert, während der Therapie mit Ranibizumab weitgehend konstant. Der Median fiel zwischen Baseline und Follow-Up zwar leicht ab, der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Auch andere Autoren haben untersucht, wie sich die Metamorphopsien bei der Behandlung mit Ranibizumab verändern. In einer Abhandlung von Das et al. wurde das Ausmaß der Metamorphopsien mit Hilfe des PHPTM vor und zehn Tage nach der Injektion von Ranibizumab an 17 Patienten untersucht. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Metamorphopsien (2009). Querques et al. kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis. Mit einer aktuelleren Version des PHPTM untersuchten sie nvAMD-Patienten vor und einen Monat nach intravitrealer Injektion von Ranibizumab. Der PHPTM-Gesamtwert verminderte sich dabei signifikant um 11,2 Punkte (von $20,4 \pm 35$ auf $9,2 \pm 23$) (Querques, Berboucha, et al., 2011). In einer weiteren Studie wurde bei neu diagnostizierten nvAMD-Patienten die Veränderung des PHPTM-Gesamtwertes nach drei Injektionen mit Ranibizumab ermittelt. Er verminderte sich signifikant von $25,6 \pm 41$ auf $11,9 \pm 26$ Punkte nach drei Monaten. Bei dieser Arbeit wurde ebenfalls eine neue Version des Preferential Hyperacuity Perimeters, das PHPTM Foresee, verwendet (Querques, Querques, et al., 2011).

Im Gegensatz zu den Aussagen der bisherigen Studien, konnte in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Verbesserung des PHPTM-Gesamtwerts nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die Verwendung einer älteren Version des Preferential Hyperacuity Perimeters sein. Dieses ermittelt nicht automatisch einen PHPTM-Gesamtwert sondern erstellt eine Grafik in Graustufen, die die Intensität und Lokalisation der Metamorphopsien abbildet. Für die Auswertung wurde das Ausmaß der Metamorphopsien anhand der Formel Fläche mal Schweregrad in einen Gesamtwert umgewandelt. Die erhaltenen Werte sind kleiner als Werte nachfolgender Modelle und deshalb nur eingeschränkt vergleichbar. Möglicherweise ist diese Form der Datenerhebung nicht so gut geeignet um Metamorphopsien zu quantifizieren, wie ein direkt ermittelter Gesamtwert von Geräten der neueren Generation. Eine andere Erklärung könnte sein, dass die Patienten des untersuchten Kollektivs im Mittel tatsächlich keinen Rückgang der Metamorphopsien aufwiesen. Da sich jedoch der Visus durch die Therapie signifikant verbesserte und die Patienten auch subjektiv über eine Verbesserung berich-

teten, ist dies fraglich. Eine eindeutige Ursache sowie eine schlüssige Erklärung für die fehlende Reduktion der Metamorphopsien im PHPTM sind noch ausstehend.

Die Patienten waren auch zur subjektiven Entwicklung ihrer Metamorphopsien befragt worden. Nach drei Injektionen berichteten 39% der Patienten eine Verbesserung, 2% eine Verschlechterung und 59% bemerkten keine Veränderung. Der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung angaben, stieg im Laufe der Therapie stetig an, während die Zahl der Patienten, die keine Veränderung sahen, merklich abnahm. Hessellund et al. machten in einer Untersuchung mit strukturierten Interviews an 1682 Patienten mit exsudativer AMD die Präsenz von Metamorphopsien als einen der wichtigsten und verlässlichsten Determinanten für eine behandlungsbedürftige nvAMD aus (2012). Eine subjektive Verbesserung der Metamorphopsien kann demnach als Therapieerfolg gewertet werden.

In der Literatur finden sich keine Studien zur Veränderung der subjektiven Beurteilung der Metamorphopsien durch Patienten nach Therapie mit Anti-VEGF. Ein Vergleich der vorliegenden Daten mit Ergebnissen anderer Arbeiten ist deshalb nicht möglich. Für eine Antwort auf die Frage, welchen Stellenwert die subjektive Beurteilung der Veränderung von Metamorphopsien einnimmt, sind weitere Studien erforderlich.

5.5 Patientenzufriedenheit

Die Selbstbeurteilung der Patientenzufriedenheit stellt einen wichtigen Bestandteil des modernen Qualitätsmanagements in der Medizin dar. Häufig werden dabei sowohl im Routinebetrieb, als auch in entsprechenden Publikationen Einzelfragen verwendet. Um die Patientenzufriedenheit im vorliegenden Kollektiv zu ermitteln, sollten die Patienten zunächst ihre subjektive Zufriedenheit in drei Bereichen analog dem deutschen Schulnotensystem mit Noten von 1 bis 6 bewerten. Die Zufriedenheit mit der Therapie mit Ranibizumab benoteten knapp zwei Drittel (65%) mit Note 2 oder besser, 92% mit Note 3 oder besser. Die subjektive Bewertung der Wirksamkeit der Therapie ergab bei 51% die Note 1 oder 2, bei 83% der Befragten die Note 3 oder besser. 90% der Patienten bewerteten die Betreuung durch die Klinik mit Note 2 oder besser.

In einer Studie von Eberhart et al. wurde die Patientenzufriedenheit mit der anästhesiologischen Versorgung untersucht und ebenfalls ein Schulnotensystem verwendet. Nur 10 % der befragten Patienten ergaben Bewertungen unterhalb der Bestnote. Der zur Verfügung stehende Antwortspielraum nach unten wurde nicht ausgeschöpft (Eberhart et al., 2004). Diese Tendenz zu überwiegend sehr guten Bewertungen spiegelt sich auch in der vorliegenden Studie wieder. Vor allem die guten Noten für die Betreuung durch die Klinik sind auffällig. Erklären lassen sich diese möglicherweise durch die Tendenz der Patienten erwünschte Antworten zu geben, insbesondere da die Fragen durch einen Interviewer gestellt wurden. Ein anonymen Fragebogen hätte diesen Effekt vermutlich abgemildert.

Häufig werden speziell konstruierte Zufriedenheits-Fragebögen verwendet, die aus einer Reihe von Fragen mit meist fünf Antwortmöglichkeiten von „stimme voll zu“ bis „stimme überhaupt nicht zu“ bestehen (Vastardi, 2006). So auch in der Arbeit von McClellan et al. in der die Zufriedenheit der Behandlung in einer Notaufnahme ermittelt wurde. Lediglich 55% der Patienten gaben die Höchstnote für ihre Zufriedenheit mit der erfahrenen Behandlung. Die anonymisierten Fragebögen waren per Post zugestellt worden (McClellan et al., 2006). Ein anonym beantworteter Fragebogen ergibt also niedrigere und möglicherweise reliablere Zufriedenheitswerte. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Patienten der vorliegenden Studie die Betreuung durch die Klinik insgesamt besser als die Zufriedenheit mit der Therapie und die subjektive Wirksamkeit der Therapie bewerten.

Weiterhin wurden den Patienten drei Fragen gestellt, die sie mit „Ja“, „Nein“ oder „weiß nicht/unentschieden“ beantworten konnten. Die Frage „Hat Ihnen die Therapie geholfen?“ beantworteten fast drei Viertel (74%) mit „Ja“. „Würden Sie die Therapie fortsetzen?“ wurde von 80% der Patienten mit „Ja“ beantwortet und 90% der Patienten würden sich noch einmal für die Therapie entscheiden.

In einer Arbeit von Eberhart et al. zur Zufriedenheit der Patienten mit der anästhesiologischen Versorgung erwiesen sich simple dichotome Fragen, die lediglich in Form einer einzigen Frage formuliert waren als unzureichend, um „zufriedene“ von tendenziell „unzufriedenen“ Patienten zu unterscheiden (2004). Diese einfachen Fragen lassen jedoch einige Tendenzen erkennen. Immerhin drei Viertel der Befragten sind der Meinung, dass ihnen die Therapie mit Ranibizumab geholfen hat. Dieser sehr hohe Wert wird von den folgenden Fragen noch übertroffen. Interessanterweise würden sich 90% der Patienten noch einmal für die Therapie entscheiden, selbst wenn ein gewisser Anteil von ihnen nicht glaubt, dass die Therapie erfolgreich war.

Ein gewisser Bias ist auch hier dadurch zu erwarten, dass die Antworten im Patienteninterview und nicht anonymisiert erhoben wurden, was tendenziell bessere Antworten erwarten lässt. Außerdem liegt eine vergleichbare Arbeit mit einfachen Fragen zum Erfolg der Ranibizumab-Therapie in der Literatur bislang nicht vor. Ein Vergleich der Ergebnisse dieser Untersuchung mit Resultaten anderer Studien ist deshalb nicht möglich.

5.6 Entwicklung der Lebensqualität

5.6.1 VFQ 25 – Fragebogen

In der vorliegenden Studie verbesserte sich die Lebensqualität, erfasst durch den VFQ-25-Fragebogen, nach Therapie mit Ranibizumab signifikant. Der VFQ-25-Gesamtwert zeigte einen Anstieg von im Mittel $72,65 \pm 15,81$ auf $76,20 \pm 15,72$ nach drei Monaten ($p=0,028$).

Damit kam es zu einem mittleren Anstieg des VFQ-25-Gesamtwertes um 3,55 Punkte drei Monate nach Beginn der Behandlung mit Ranibizumab. Der minimale klinisch signifikante Unterschied für den VFQ-25 liegt laut Studien zwischen 3 und 4 Punkten des VFQ-25-Gesamtwerts (SST Report Number 19, 2007). Demnach erfahren Patienten der vorliegenden Arbeit durch die Therapie mit Ranibizumab eine klinisch signifikante Zunahme ihrer visuellen Lebensqualität.

Zwei groß angelegte Studien zur Behandlung der nvAMD mit Ranibizumab zeigten nach zwölf Monaten einen noch höheren Anstieg der Lebensqualität. Chang et al. beschrieben bei der Auswertung der Daten von 716 Patienten aus der MARINA-Studie nach zwölf Monaten Behandlung mit Ranibizumab einen mittleren Anstieg des VFQ-25-Gesamtwertes von +5,6 (95%-Konfidenzintervall 3,9-7,4) (2007). Eine Untersuchung von Daten der ANCHOR-Studie durch Bressler et al. zeigte nach einem Jahr Therapie mit monatlicher Injektion von 0,5 mg Ranibizumab einen Anstieg des VFQ-25-Gesamtwertes um 8,1 Punkte (95% Konfidenzintervall 5,3-10,8) (2009).

Der stärkere Anstieg der VFQ-25-Gesamtwerte dieser beiden Studien ist sehr wahrscheinlich auf den längeren Therapiezeitraum von einem Jahr zurückzuführen, während in der vorliegenden Studie der Zeitraum drei Monate betrug.

Verschiedene Studien legen nahe, dass der VFQ-25 eine validere Beschreibung der visuellen Lebensqualität von AMD-Patienten liefert, wenn er mit Hilfe der Rasch-Analyse ausgewertet wird. In einer weiterführenden Auswertung der Daten der vorliegenden Studie durch Finger et al. erfolgte anhand des Rasch-Modells die erstmalige psychometrische Validierung der deutschen Version des VFQ-25 (2012). Dabei zeigte sich, dass auch der deutsche VFQ-25 das Kriterium der Unidimensionalität nicht erfüllt, er also mehr als ein zugrunde liegendes Kriterium misst. Die psychometrischen Eigenschaften werden deutlich besser, wenn man den Test in zwei separate Subskalen – visuelle Funktion und sozioemotionale Funktion - unterteilt. Ähnliche Subskalen waren auch in vorhergehenden Rasch-Analysen des VFQ-25 verwendet worden (Marella, et al., 2010). Die durch Rasch-Analyse validierte Dimension „visuelle Funkti-

on“ des VFQ-25 zeigte eine klinisch signifikante Verbesserung in der vorliegenden Stichprobe um 4 Punkte (von 50 ± 21 auf 54 ± 21 ; $p=0,042$) (Finger, Hoffmann, et al., 2012)

Analog zur Untersuchung der Ergebnisse von MARINA- und ANCHOR-Studie von Bressler et al. (2010) wurde das Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt, je nachdem ob das bessere oder schlechtere Auge die Injektionen erhielt. Es kam zu einem vergleichbaren Anstieg des VFQ-25-Gesamtwertes um etwa dreieinhalb Punkte in beiden Gruppen. Dies zeigt, dass auch Patienten profitierten, deren schlechteres Auge behandelt wurde und deren bestkorrigierte beidäugige Sehschärfe sich also während der Therapie nicht veränderte.

Unsere Ergebnisse bezüglich des Gewinns an visueller Lebensqualität, ermittelt durch den VFQ-25, sind vergleichbar mit den Resultaten in der MARINA- und ANCHOR-Studie von Bressler et al. Eine Behandlung mit Ranibizumab führte zu verbesserter visueller Lebensqualität unabhängig davon, ob das behandelte Auge das bessere oder schlechtere Auge bei Beginn der Behandlung war (2010).

Eine ähnliche Zunahme von visueller Funktion und visueller Lebensqualität bei Behandlung des schlechteren Auges und unveränderter beidäugiger Sehschärfe, war schon bei anderen ophthalmologischen Interventionen, wie der Vitrektomie für Makulaforamina oder epiretinale Membranen festgestellt worden (Hirneiss et al., 2007; Hirneiss, Rombold, et al., 2006) .

5.6.2 Patientenpräferenzen

Alle Patientenpräferenzen stiegen nach der Therapie mit Ranibizumab an. Dabei reichte die Zunahme für die gesamte Stichprobe von 2 Utils (Standard Gamble mit dem Anker „Tod“) bis zu 6,6 Utils (EQ-5D Deutscher TTO). Der einzige statistisch signifikante Anstieg der gesamten Stichprobe wurde mit der Visuellen Analogskala ermittelt ($p=0,002$).

Für ökonomische Evaluationen in der Augenheilkunde werden durch Nutzwertinstrumente ermittelte Patientenpräferenzen benötigt (Hirneiss, et al., 2006). Die Anti-VEGF Behandlung der nvAMD durch Ranibizumab und Bevacizumab wurde in mehreren Untersuchungen als kosteneffektiv ermittelt (Mitchell, et al., 2011), (Neubauer, et al., 2010). Nutzwerte, die für ökonomische Evaluationen in der Augenheilkunde allgemein und für die Bestimmung des Nutzens der Behandlung der nvAMD im Besonderen verwendet werden, wurden bis dato üblicherweise nicht durch direkt im Patienteninterview ermittelte Nutzwerte einer Patientenchprobe erhoben. Bisher wurden in den meisten Fällen die verwendeten Nutzwerte indirekt generiert, indem klinische Daten wie Sehschärfe oder der Sehschärfenanstieg über Näherungen in Nutzwerte umgewandelt wurden (Bansback et al., 2007; G. C. Brown et al., 2001).

In der vorliegenden Studie konnten zum ersten Mal Daten erhoben werden, die direkt durch Veränderungen von im Patienteninterview erfassten Nutzwerten ermittelt wurden. Drei Monate nach Beginn der Behandlung konnte ein Gewinn von bis zu 6 Utils, abhängig vom verwendeten Instrument, gemessen werden. Allerdings konnte mit keinem Nutzwertinstrument eine signifikante Verbesserung aufgezeigt werden. Eine mögliche Erklärung der fehlenden Signifikanz könnte die niedrige Anzahl an eingeschlossenen Patienten sein. Diese stellt eine Limitierung der vorliegenden Studie dar.

Da vorhergehende Studien zur Erfassung des Einflusses der Behandlung von nvAMD auf im Patienteninterview erfasste Nutzwerte in einem alltäglichen klinischen Setting bisher fehlen, ist es schwer die Ergebnisse zu vergleichen. Arbeiten, die die Auswirkung der Katarakt-Operation des ersten beziehungsweise zweiten Auges untersuchten, lieferten folgende Ergebnisse: Während einige Studien gezeigt haben, dass die Katarakt-Operation am zweiten Auge das Sehvermögen, noch über den Gewinn durch die Operation am ersten Auge hinaus, verbessert, deuteten die Resultate anderer Studien auf einen größeren Nutzen durch die Katarakt-Operation am ersten Auge hin, welche üblicherweise zu einer größeren Verbesserung des Sehens führt (Lamoureux et al., 2010). In der vorliegenden Studie war der Unterschied in der

durch Nutzwertinstrumente bestimmten Lebensqualität, bei der Behandlung der nvAMD des besseren oder schlechteren Auges, ähnlich wie beim VFQ-25, gering.

Die Verwendung von Nutzwertinstrumenten bringt eine Reihe von Herausforderungen mit sich. Ob Nutzwertinstrumente sensitiv für Veränderungen im Gesundheitsstatus über einen kurzen Zeitraum sind, ist ungewiss (Katz et al., 1994). Ebenso ist es umstritten, sie für perfektes Sehen – Blindheit anstelle von perfekter Gesundheit – Tod zu ankern, da Nutzwertinstrumente dazu neigen niedrigere Nutzwerte zu produzieren, wenn sie für Blindheit anstelle von Tod geankert sind, was die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Erkrankungen und Interventionen erschwert (Lee, et al., 2008).

Ein weiteres Problem betrifft die Erhebung von Nutzwerten in einem älteren Kollektiv, bei dem die noch verbleibende Lebensspanne kurz ist und die deshalb weniger dazu bereit sein könnten, Lebensjahre gegen eine Intervention einzutauschen. Tatsächlich war die Mehrheit der Patienten in dieser Stichprobe nicht gewillt, Lebensjahre im Rahmen des TTO zu handeln. Sie verhielten sich ebenfalls sehr risikoscheu beim SG-Szenario. Im Gegenzug dazu sind multifaktorielle Nutzwertinstrumente wie der EQ-5D und die VAS für ältere Patienten möglicherweise leichter zu verstehen als TTO- oder SG-Szenarios. Sie ergeben deshalb aussagekräftigere Ergebnisse mit weniger Decken-Effekt (Mulley, 1989).

Komorbiditäten sind vor allem bei älteren Patienten problematisch, da sie Patientenpräferenzen beeinflussen können. Jedoch wurde keine signifikante Veränderung der Komorbidität während der drei bis vier Monate Zeitraum unserer Studie erwartet. Der Bias durch Komorbiditäten ist hier im Wesentlichen vernachlässigbar.

Zusammenfassend bleibt es eine Herausforderung, das optimale Nutzwertinstrument zu finden, das den Einfluss von Behandlungen oder Interventionen bei Patienten mit nvAMD korrekt bestimmen kann.

In dieser Arbeit stieg der EQ-5D Europäische VAS von $0,73 \pm 0,24$ auf $0,76 \pm 0,20$ an, der EQ-5D Deutscher TTO von $0,79 \pm 0,26$ auf $0,86 \pm 0,20$ und der EQ-5D Deutsche VAS von $0,75 \pm 0,25$ auf $0,79 \pm 0,21$ nach der Therapie mit Ranibzumab. Die EQ-5D Werte vor der Behandlung sind vergleichbar mit Werten anderer Studien an AMD-Patienten. In einer Untersuchung von Espallargues et al. an 209 AMD-Patienten ergab sich ein EQ-5D Nutzwert von $0,72 \pm 0,22$ (2005). Lotery et al. ermittelten einen EQ-5D Nutzwert von 0,67 für Patienten mit bilateraler AMD (2007). Es bleibt aber zu berücksichtigen, dass der EQ-5D kein sehfunktionsspezifisches Item enthält.

Der ermittelte Nutzwert für den SG mit dem Anker „Tod“ betrug $0,95 \pm 0,12$ zur Baseline und $0,97 \pm 0,08$ zum Follow-up. Der SG mit dem Anker „Blindheit“ ergab vor der Therapie einen Nutzwert von $0,95 \pm 0,12$ und nachher $0,98 \pm 0,06$.

Die Ergebnisse entsprechen den Angaben in der Literatur und übertreffen diese sogar tendenziell. G. C. Brown et al. ermittelten in einer Untersuchung an 80 AMD-Patienten einen Nutzwert durch SG mit dem Anker „Tod“ von 0,81 (95% Konfidenzintervall 0,76-0,86) (2000). Eine Studie an 44 AMD-Patienten ergab Nutzwerte von 0,89 bei leichteren und 0,76 bei schweren Formen der AMD für den Standard Gamble mit Anker „Tod“. Nutzwerte, die mit den Ankern „Blindheit“ - „Perfektes Sehen“ erfasst wurden, waren niedriger, insbesondere bei Patienten mit schwerer Ausprägung der AMD. Die höheren Nutzwerte im vorliegenden Kollektiv, bestehend aus Patienten mit neu diagnostizierter nvAMD, sind wohl auf die hier vorliegenden, leichteren Formen der Krankheitsausprägung zurückzuführen. Unterschiede zwischen SG mit Anker „Tod“ und „Blindheit“ sind vernachlässigbar gering.

Der TTO ergab vor der Therapie einen Nutzwert von $0,89 \pm 0,16$ und danach einen Wert von $0,92 \pm 0,16$. Dies deckt sich mit Ergebnissen vorangegangener Studien. So ergaben sich in einer Arbeit von Shah et al. TTO-Nutzwerte zwischen 0,94 und 0,80 je nach Schweregrad der zugrundeliegenden AMD (2004).

Der Wert der VAS für das subjektive Sehvermögen stieg signifikant von $53,27 \pm 14,43$ auf $61,36 \pm 18,0$ nach Therapie mit Ranibizumab an ($p=0,002$). Da vorhergehende Studien zur Erfassung des subjektiven Sehvermögens anhand einer VAS bisher fehlen, ist ein Vergleich der Ergebnisse nicht möglich. Die visuelle Analogskala scheint jedoch ein guter Ansatz zu sein, um die subjektive Entwicklung des Sehens während einer Therapie zu erfassen. Um den genauen Stellenwert dieser Methode bewerten zu können sind aber noch weitere Studien notwendig.

5.7 Korrelationen und Vergleiche

5.7.1 Vergleich subjektive Visusänderung und objektiver Visusverlauf

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die ihre Sehschärfe als subjektiv gleich einschätzten, auch objektiv keine Visusveränderung erlebten. Diejenigen, die ihren Visus als besser beschrieben, hatten tatsächlich eine Verbesserung des Visus in logMAR erfahren. Wenige Patienten berichteten über eine subjektive Sehverschlechterung. Der tatsächliche Visus war in dieser Gruppe in etwa gleich geblieben. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Dies ist vermutlich auf den relativ kleinen Stichprobenumfang der Studie zurückzuführen. Es sind klare Tendenzen sichtbar, die bei höheren Patientenzahlen möglicherweise eine statistische Signifikanz ergeben könnten.

Auch andere Autoren haben untersucht, wie subjektive Visusänderung und objektiv ermittelter Visus zusammenhängen. Klein et al. zeigten an 3722 Patienten der Beaver Dam Eye Study eine positive Korrelation zwischen subjektiver, im Patienteninterview angegebener, visueller Funktion und der bestkorrigierten Sehschärfe (1999). Auch in einer Studie von Koch et al. zum Effekt der Ranibizumab-Therapie auf AMD-Patienten konnte eine signifikante Korrelation von subjektiver Patientenwahrnehmung und bestkorrigierter Sehschärfe nachgewiesen werden ($p=0,002$) (2011). Die subjektiv wahrgenommene Visusänderung scheint also einen verlässlichen Indikator für den objektiven Visusverlauf darzustellen.

5.7.2 Vergleich der Metamorphopsienänderung objektiv versus subjektiv

Metamorphopsien sind ein wichtiger Hinweis auf das Bestehen einer behandlungsbedürftigen nvAMD. Laut Hessellund et al. können diese Patienten durch gezieltes Erfragen der Präsenz von Metamorphopsien verlässlich identifiziert werden (2012). In der vorliegenden Arbeit zeigen Patienten, die ihre Metamorphopsien subjektiv als „gleich“ beschrieben eine Verminderung im PHPTM-Gesamtwert, also objektiv eine Abnahme ihrer Metamorphopsien. 19 Patienten berichteten subjektiv über eine Verbesserung. Der Median liegt in dieser Gruppe bei 1,13 (IQR 14,75). Dies bedeutet eine leichte Verschlechterung und Zunahme ihrer Metamorphopsien. In dieser Gruppe kam es allerdings bei drei Patienten zu einer besonders starken Verschlechterung, was das Ergebnis etwas in Richtung Zunahme der Metamorphopsien verschiebt. Nur ein Patient gab eine subjektive Verschlechterung an. Tatsächlich zeigte er eine

leichte Verbesserung im PHPTM-Gesamtwert. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen waren statistisch nicht signifikant.

Arimura et al. untersuchten in einer Studie an 80 Patienten mit epiretinalen Membranen, Makulalöchern und altersbedingter Makuladegeneration den Zusammenhang zwischen subjektiver Wahrnehmung der Metamorphopsien und objektiver Erfassung durch das PreView PHPTM. Bei den AMD-Patienten korrelierte das subjektive Ausmaß der Metamorphopsien, erfasst durch einen kurzen Fragebogen, signifikant mit dem PHPTM-Gesamtwert (Arimura et al., 2011).

Im Gegensatz dazu zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen subjektiver Einschätzung und objektiven Werten. Möglicherweise ist die Erfassung der subjektiven Metamorphopsien über eine einfache Frage zu Verzerrungen und grauen Flecken im Gesichtsfeld, wie sie in der vorliegenden Studie gestellt wurde, nicht so gut geeignet wie der von Arimura et al. verwendete kurze Fragebogen. Eine eindeutige Ursache sowie eine schlüssige Erklärung hierfür konnte nicht ermittelt werden.

5.7.3 Korrelation von objektiver Visusänderung und objektiver Metamorphopsienänderung

Die Visusänderung des behandelten Auges und die Veränderung der Metamorphopsien, ermittelt durch den PHPTM-Gesamtwert, korrelierten nicht miteinander. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen Querques et al. in einer Studie an 17 Patienten mit exsudativer AMD. Die Veränderung der mittleren bestkorrigierten Sehschärfe nach sechsmonatiger Therapie mit Ranibizumab korrelierte nicht mit den Veränderungen im PHPTM (2011). Im Gegensatz dazu konnte in einer weiteren Studie an 14 Patienten mit neovaskulärer AMD und einmonatiger Therapie mit Ranibizumab eine signifikante Korrelation zwischen der mittleren Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe und der mittleren Veränderung der Metamorphopsien im PHPTM gezeigt werden (Querques, Berboucha, et al., 2011). Die Klärung der Frage, ob zwischen Visusänderung und Metamorphopsienänderung tatsächlich eine Korrelation besteht, bedarf weiterer Studien mit größeren Stichproben.

5.7.4 Diskussion von Visus und Lebensqualität

Die Veränderung der Sehschärfe am behandelten Auge korrelierte nicht mit der Veränderung der Lebensqualität, ermittelt durch den VFQ-Gesamtwert.

Jedoch zeigen die meisten bisherigen Studien an AMD-Patienten eine positive Korrelation von Lebensqualität (VFQ-Gesamtwert) und bestkorrigierter Sehschärfe des behandelten Auges (Awdeh et al., 2010), (Cahill et al., 2005), beziehungsweise Sehschärfe des besseren Auges (Dong et al., 2004).

Eine Studie von Piermarocchi et al. an 293 Patienten mit exsudativer AMD zeigte im Gegensatz dazu ebenfalls eine schlechte Korrelation von Sehschärfe und visueller Lebensqualität, erfasst durch den VFQ-25. Die Hauptkomponenten der individuellen Wahrnehmung des Sehens bleiben laut Piermarocchi et al. durch bekannte psychometrische Tests ungeklärt (2011). Bansback et al. konnten zeigen, dass das Kontrastsehen stärker mit der visuellen Lebensqualität einer Person zusammenhängt als die reine Sehschärfe (2007). Künftige Studien an AMD-Patienten sollten deshalb neben der Bestimmung des Fernvisus auch das Kontrastsehen und den Nahvisus erfassen.

Patienten ohne objektive Visusänderung durch die Ranibizumab-Therapie zeigten insgesamt eine weitgehend unveränderte Lebensqualität. Die Gruppe der Patienten mit objektiver Visusverbesserung erfuhr einen deutlichen Anstieg der Lebensqualität. Allerdings gab es auch Patienten mit Gewinn an visueller Lebensqualität, die ihren Visus nach der Therapie als objektiv schlechter angaben. Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Es müssen wohl noch andere Faktoren vorhanden sein, die die visuelle Lebensqualität beeinflussen, aber in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurden. Besseres Kontrastsehen, verminderte Metamorphopsien in bestimmten Bereichen des Gesichtsfeldes oder auch das Wissen, dass eine Intervention gegen die Erkrankung erfolgte, könnten die VFQ-25 Werte trotz objektiv unverändertem oder abgefallenem Visus ansteigen lassen.

Der Vergleich von subjektiver Änderung des Visus und der Lebensqualität, ermittelt durch den VFQ 25, brachte folgende Resultate: Patienten, die ihren Visus nach der Therapie als subjektiv gleich einschätzten, zeigten eine leichte Verbesserung im VFQ-Gesamtwert. Die Gruppe Patienten, die subjektiv eine Visusbesserung beschrieben, erfuhren tatsächlich einen starken Anstieg der Lebensqualität. Nur wenige beschrieben ihren Visus als subjektiv schlechter.

In dieser relativ kleinen Gruppe aus sechs Patienten kam es ebenfalls zu einem Anstieg der Lebensqualität. Der Kruskal-Wallis-Test der drei Gruppen ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Möglicherweise käme es bei einer größeren Stichprobe zu deutlicheren Tendenzen in der Lebensqualitätsentwicklung der verschiedenen Gruppen. Besonders die sehr kleine Gruppe mit subjektiv schlechterem Visus würde verlässlichere Werte erhalten. Die Entwicklung der Lebensqualität zum Besseren in allen drei Gruppen kann auch auf einen Placebo-Effekt der Therapie zurückzuführen sein. Durch das Wissen um die durchgeführte Behandlung verändert sich die visuelle Lebensqualität möglicherweise bei der Mehrzahl der Patienten zum Positiven.

5.7.5 Diskussion von Metamorphopsien und Lebensqualität

Die Veränderung der Metamorphopsien (PHPTM-Gesamtwert) unter der Therapie korrelierte nicht mit der Veränderung der Lebensqualität, ermittelt durch den VFQ-Gesamtwert. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit der Fachliteratur ist aufgrund fehlender vergleichbarer Studien nicht möglich.

Patienten mit objektiver Besserung, also Abnahme der Metamorphopsien, erfuhren auch einen deutlichen Anstieg der Lebensqualität. Die Gruppe der Patienten, bei denen eine Zunahme der Metamorphopsien im PHPTM nachgewiesen wurde, zeigte ebenfalls eine leichte Steigerung der Lebensqualität. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant. Beide Gruppen zeigten einen Anstieg der Lebensqualität nach der Therapie mit Ranibizumab, selbst wenn die Metamorphopsien sich objektiv nachweisbar verschlechtert hatten. Auch hier kommt als Ursache ein Placebo-Effekt durch die Injektionen in Frage. Dieser könnte zu der tendenziell gesteigerten Lebensqualität in beiden Gruppen geführt haben.

Metamorphopsien sind hochsignifikante individuelle Determinanten einer behandlungsbedürftigen nvAMD (Hessellund, et al., 2012). Bezüglich der subjektiven Metamorphopsienänderung ergab sich folgendes Bild: Patienten, die ihre Metamorphopsien subjektiv als unverändert einschätzten, zeigten insgesamt eine leichte Verbesserung der Lebensqualität. Diejenigen, die subjektiv eine Besserung der Metamorphopsien beschrieben, erfuhren einen noch stärkeren Lebensqualitätsanstieg als die erste Gruppe. Ein Patient beschrieb eine subjektive Verschlechterung nach der Therapie mit Ranibizumab. Tatsächlich zeigte auch er einen Anstieg der Lebensqualität. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Die Tendenz zur verbesserten Lebensqualität ist auch hier durch das Wissen um die In-

tervention erklärbar. Neben dem Placebo-Effekt ist auch eine allgemeine Tendenz zu positiven Antworten bei allgemein gesteigerter Lebensqualität denkbar. Ein Hinweis darauf ist die Tatsache, dass, bis auf einen, alle Patienten, eine Besserung oder zumindest ein Gleichbleiben der subjektiven Metamorphopsien berichteten.

5.8 Ausblick

Zu den Stärken der vorliegenden Studie zählt der Einsatz des derzeit meistverwendeten Instruments zur Erfassung der visuellen Lebensqualität (NEI VFQ-25) sowie einer großen Auswahl von Nutzwertinstrumenten, anhand derer erstmalig der Effekt der Ranibizumab-Therapie bei nvAMD bestimmt wurde. Weiterhin ist der EQ-5D das meistverwendete Nutzwertinstrument in Europa. Für ihn sind große Referenzdatenbanken verfügbar und Vergleiche mit einer Vielzahl an Studien möglich. Drei verschiedene Wertesets unterschiedlicher Populationen kamen zum Einsatz um die EQ-5D Nutzwerte zu berechnen. Die Durchführung der Studie in einem alltäglichen klinischen Setting gibt reale Behandlungsbedingungen und Resultate besser wieder als hochstandardisierte klinische Phase-III-Studien.

Die größte Beschränkung der vorliegenden Studie ist die relativ kleine Stichprobe. Dadurch wurde es schwieriger, signifikante Assoziationen aufzudecken und sicherzustellen, dass die entdeckten Assoziationen nicht allein auf Zufall beruhen. Tatsächlich deuten die großen Konfidenzintervalle einiger Ergebnisse auf schlechte Präzision hin. Zukünftige Studien sind nötig um zu zeigen, ob die Resultate der vorliegenden Studie in einer größeren Studienpopulation wiederholbar sind. Eine weitere Einschränkung ist der kurze Beobachtungszeitraum. Allerdings weisen bisherige Studien darauf hin, dass die größten Behandlungseffekte nach drei Monaten zu erwarten sind und dann entweder aufrecht erhalten werden können oder über die darauf folgenden Monate und Jahre langsam verloren gehen (Rosenfeld, et al., 2006), (Abraham et al., 2010). Eine andere mögliche Schwäche der vorliegenden Studie liegt in der Verwendung einer älteren Version des Preferential Hyperacuity Perimeters, welches nicht automatisch einen PHPTM-Gesamtwert ermittelt, sondern eine Grafik in Graustufen, über deren weitere Auswertung ein Gesamtwert berechnet wurde. Möglicherweise ist diese Form der Datenerhebung nicht so gut geeignet das Ausmaß an Metamorphopsien zu erfassen, wie ein direkt ermittelter Gesamtwert bei Geräten der neueren Generation. Abschließend kann man sagen, dass die bestkorrigierte Sehschärfe möglicherweise nicht als alleinige Methode verwendet werden sollte, um die visuelle Funktion abzubilden. Eine Reihe von Studien lassen darauf schließen, dass zum Beispiel das Kontrastsehen stärker mit visueller Funktion und Nutzwerten bei AMD assoziiert sein könnte als der Visus (Bansback, et al., 2007), (Holton et al., 2009).

6 Zusammenfassung

Die altersbedingte Makuladegeneration ist die wichtigste Ursache für Erblindung bei Erwachsenen in der westlichen Welt und geht mit einem Verlust an Lebensqualität einher. Intravitreale Injektionen von Ranibizumab sind eine effektive Therapiemöglichkeit um die Sehschärfe zu erhalten oder sogar zu verbessern.

Ziel der Studie war es zu untersuchen, inwieweit Nutzwertinstrumente Veränderungen im Verlauf der Behandlung erfassen können und ob die Therapie des besser- oder schlechtersehenden Auges unterschiedlichen Einfluss hat. Zudem wurde untersucht, wie sich eine Veränderung von Sehschärfe und Metamorphopsien auf die visuelle Lebensqualität auswirkt.

55 Patienten mit neu diagnostizierter neovaskulärer AMD erhielten die aktuelle Standardtherapie von drei Injektionen mit Ranibizumab im Abstand von je vier Wochen. Davor und danach wurde die bestkorrigierte Sehschärfe, die Beeinträchtigung durch Metamorphopsien anhand des PreView PHPTM und die Lebensqualität, über VFQ-25-Fragebogen und verschiedene Nutzwertinstrumente im Patienteninterview, erfasst.

Die Behandlung mit Ranibizumab führte zu einer signifikanten Verbesserung der Sehschärfe und der visuellen Lebensqualität, ermittelt durch den VFQ-25. Das Ausmaß der Metamorphopsien im PHPTM blieb weitgehend konstant. Die Nutzwerte stiegen nach der Therapie an, jedoch nicht statistisch signifikant und unabhängig davon, ob das bessere oder schlechtere Auge behandelt wurde. Die Visusänderung korrelierte nicht mit der Veränderung der visuellen Lebensqualität. Auch die Veränderung der Metamorphopsien und die Lebensqualität zeigten keine Korrelation.

Der vergleichbare Anstieg der Nutzwerte unabhängig davon, ob das bessere oder das schlechtere Auge therapiert wurde, hat Konsequenzen für die zukünftige ökonomische Bewertung ophthalmologischer Interventionen und spricht für eine ähnliche Kosteneffizienz. Die positiven Tendenzen der Nutzwerte sollten in weiteren Studien mit größeren Stichprobenzahlen auf eine mögliche Signifikanz untersucht werden. Neben der bestkorrigierten Sehschärfe müssen weitere Faktoren berücksichtigt werden um die visuelle Funktion abzubilden.

7 Literaturverzeichnis

- Abraham, P., Yue, H., & Wilson, L. (2010). Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*, 150(3), 315-324 e311.
- Alster, Y., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Brimacombe, J. A., Crompton, R. M., Duh, Y. J., et al. (2005). Preferential Hyperacuity Perimeter (PreView PHP) for detecting choroidal neovascularization study. *Ophthalmology*, 112(10), 1758-1765.
- Arimura, E., Matsumoto, C., Nomoto, H., Hashimoto, S., Takada, S., Okuyama, S., et al. (2011). Correlations between M-CHARTS and PHP findings and subjective perception of metamorphopsia in patients with macular diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(1), 128-135.
- Awdeh, R. M., Elsing, S. H., Deramo, V. A., Stinnett, S., Lee, P. P., & Fekrat, S. (2010). Vision-related quality of life in persons with unilateral branch retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Br J Ophthalmol*, 94(3), 319-323.
- Bansback, N., Czoski-Murray, C., Carlton, J., Lewis, G., Hughes, L., Espallargues, M., et al. (2007). Determinants of health related quality of life and health state utility in patients with age related macular degeneration: the association of contrast sensitivity and visual acuity. *Qual Life Res*, 16(3), 533-543.
- Bressler, N. M., Chang, T. S., Fine, J. T., Dolan, C. M., & Ward, J. (2009). Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 127(1), 13-21.
- Bressler, N. M., Chang, T. S., Suner, I. J., Fine, J. T., Dolan, C. M., Ward, J., et al. (2010). Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology*, 117(4), 747-756 e744.
- Brody, B. L., Gamst, A. C., Williams, R. A., Smith, A. R., Lau, P. W., Dolnak, D., et al. (2001). Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 108(10), 1893-1900; discussion 1900-1891.
- Brown, D. M., Kaiser, P. K., Michels, M., Soubrane, G., Heier, J. S., Kim, R. Y., et al. (2006). Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 355(14), 1432-1444.
- Brown, D. M., Michels, M., Kaiser, P. K., Heier, J. S., Sy, J. P., & Ianchulev, T. (2009). Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 116(1), 57-65 e55.
- Brown, G. C. (2000). Vision and quality-of-life. *Trans Am ophthalmol soc* 1999;97:473-511. *Am J Ophthalmol*, 129(6), 833.
- Brown, G. C., Brown, M. M., Sharma, S., Beauchamp, G., & Hollands, H. (2001). The reproducibility of ophthalmic utility values. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 99, 199-203; discussion 203-194.
- Brown, G. C., Brown, M. M., Sharma, S., Stein, J. D., Roth, Z., Campanella, J., et al. (2005). The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 103, 173-184; discussion 184-176.

- Brown, G. C., Sharma, S., Brown, M. M., & Kistler, J. (2000). Utility values and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 118(1), 47-51.
- Brown, M. M., Brown, G. C., Sharma, S., Smith, A. F., & Landy, J. (2001). A utility analysis correlation with visual acuity: methodologies and vision in the better and poorer eyes. *Int Ophthalmol*, 24(3), 123-127.
- Brown, M. M., Brown, G. C., Sharma, S., Stein, J. D., Roth, Z., Campanella, J., et al. (2006). The burden of age-related macular degeneration: a value-based analysis. *Curr Opin Ophthalmol*, 17(3), 257-266.
- Bullinger, M. (2006). [Methodological basis and aspects of quality of life]. *Dtsch Med Wochenschr*, 131(19 Suppl 1), S5-7.
- Cahill, M. T., Banks, A. D., Stinnett, S. S., & Toth, C. A. (2005). Vision-related quality of life in patients with bilateral severe age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 112(1), 152-158.
- Chakravarthy, U., Wong, T. Y., Fletcher, A., Piau, E., Evans, C., Zlateva, G., et al. (2010). Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*, 10, 31.
- Chang, T. S., Bressler, N. M., Fine, J. T., Dolan, C. M., Ward, J., & Klesert, T. R. (2007). Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 125(11), 1460-1469.
- Cohen, S. Y., Dubois, L., Tadayoni, R., & Quentel, G. (2011). Age at occurrence of exudative age-related macular degeneration in a clinical setting: difference between 1986 and 2006. *Ophthalmologica*, 225(2), 76-80.
- Colenbrander, A. (2008). *Introduction to visual acuity measurement*. San Francisco: Precision Vision.
- Das, A., & McGuire, P. G. (2003). Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. *Prog Retin Eye Res*, 22(6), 721-748.
- Das, R., Shi, Y., Silvestri, G., & Chakravarthy, U. (2009). Distortion maps from preferential hyperacuity perimetry are helpful in monitoring functional response to Lucentis therapy. *Retina*, 29(7), 1013-1018.
- Dias, J. R., Rodrigues, E. B., Maia, M., Magalhaes, O., Jr., Penha, F. M., & Farah, M. E. (2011). Cytokines in neovascular age-related macular degeneration: fundamentals of targeted combination therapy. *Br J Ophthalmol*.
- DOG, & BVA. (2010). *Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie*: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V., Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
- DOG, BVA, & RG. (2009). *Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration*: Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V., Retinologische Gesellschaft.
- Dong, L. M., Childs, A. L., Mangione, C. M., Bass, E. B., Bressler, N. M., Hawkins, B. S., et al. (2004). Health- and vision-related quality of life among patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration at enrollment in randomized trials of submacular surgery: SST report no. 4. *Am J Ophthalmol*, 138(1), 91-108.
- Drummond, M., Torrance, G., Sculpher, M., O'Brien, B., & Stoddart, G. (2005). Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. *Oxford University Press*, 39-40

149-151.

- Eberhart, L. H., Bothner, U., Bundgen, W., Celik, I., Geldner, G., Kranke, P., et al. (2004). [Cross-validation of simple questioning methods to determine patient satisfaction with anaesthesia care]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 39(7), 406-411.
- Espallargues, M., Czoski-Murray, C. J., Bansback, N. J., Carlton, J., Lewis, G. M., Hughes, L. A., et al. (2005). The impact of age-related macular degeneration on health status utility values. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46(11), 4016-4023.
- EuroQol-Group. (1990). EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy*, 16(3), 199-208.
- EuroQol-Group. (2010). EQ-5D User Guide. Version 2.0. Retrieved 01.09.2010, from http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/User_Guide_v2_March_2009.pdf
- Finger, R. P., Fimmers, R., Holz, F. G., & Scholl, H. P. (2011). Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. *Br J Ophthalmol*, 95(8), 1061-1067.
- Finger, R. P., Fleckenstein, M., Holz, F. G., & Scholl, H. P. (2008). Quality of life in age-related macular degeneration: a review of available vision-specific psychometric tools. *Qual Life Res*.
- Finger, R. P., Hoffmann, A. E., Fenwick, E. K., Wolf, A., Kampik, A., Kernt, M., et al. (2012). Patients' preferences in treatment for neovascular age-related macular degeneration in clinical routine. *Br J Ophthalmol*, 96(7), 997-1002.
- Finger, R. P., & Holz, F. G. (2012). [Access to healthcare services for elderly patients with neovascular age-related macular degeneration]. *Ophthalmologe*, 109(5), 474-478.
- Friedman, D. S., O'Colmain, B. J., Munoz, B., Tomany, S. C., McCarty, C., de Jong, P. T., et al. (2004). Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*, 122(4), 564-572.
- Garamendi, E., Pesudovs, K., Stevens, M. J., & Elliott, D. B. (2006). The Refractive Status and Vision Profile: evaluation of psychometric properties and comparison of Rasch and summated Likert-scaling. *Vision Res*, 46(8-9), 1375-1383.
- Greiner, W., Weijnen, T., Nieuwenhuizen, M., Oppe, S., Badia, X., Busschbach, J., et al. (2003). A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. *Eur J Health Econ*, 4(3), 222-231.
- Hessellund, A., Larsen, D. A., & Bek, T. (2012). The predictive value of subjective symptoms and clinical signs for the presence of treatment-requiring exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*, 90(5), 471-475.
- Hirneiss, C. (2010). *Lebensqualität des Patienten in der Augenheilkunde*. Aachen: Shaker Verlag.
- Hirneiss, C., Neubauer, A. S., Gass, C. A., Reiniger, I. W., Priglinger, S. G., Kampik, A., et al. (2007). Visual quality of life after macular hole surgery: outcome and predictive factors. *Br J Ophthalmol*, 91(4), 481-484.
- Hirneiss, C., Neubauer, A. S., Tribus, C., & Kampik, A. (2006). [Value-based medicine in ophthalmology]. *Ophthalmologe*, 103(6), 493-500.
- Hirneiss, C., Neubauer, A. S., Welge-Lussen, U., Eibl, K., & Kampik, A. (2003). [Measuring patient's quality of life in ophthalmology]. *Ophthalmologe*, 100(12), 1091-1097.
- Hirneiss, C., Rombold, F., Kampik, A., & Neubauer, A. S. (2006). [Visual quality of life after vitreoretinal surgery for epiretinal membranes]. *Ophthalmologe*, 103(2), 109-113.
- Holladay, J. T. (1997). Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg*, 13(4), 388-391.

- Hollands, H., Lam, M., Pater, J., Albiani, D., Brown, G. C., Brown, M., et al. (2001). Reliability of the time trade-off technique of utility assessment in patients with retinal disease. *Can J Ophthalmol*, 36(4), 202-209.
- Holton, H., Christiansen, A. B., Albeck, M. J., & Johnsen, C. R. (2009). The impact of light source on discrimination ability in subjects with age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*.
- Hurley, S. F., Matthews, J. P., & Guymer, R. H. (2008). Cost-effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cost Eff Resour Alloc*, 6, 12.
- Hyman, L., Schachat, A. P., He, Q., & Leske, M. C. (2000). Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol*, 118(3), 351-358.
- Javitt, J. C., Zhou, Z., Maguire, M. G., Fine, S. L., & Willke, R. J. (2003). Incidence of exudative age-related macular degeneration among elderly Americans. *Ophthalmology*, 110(8), 1534-1539.
- Kannan, R., Zhang, N., Sreekumar, P. G., Spee, C. K., Rodriguez, A., Barron, E., et al. (2006). Stimulation of apical and basolateral VEGF-A and VEGF-C secretion by oxidative stress in polarized retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis*, 12, 1649-1659.
- Katz, J. N., Phillips, C. B., Fossel, A. H., & Liang, M. H. (1994). Stability and responsiveness of utility measures. *Med Care*, 32(2), 183-188.
- Klein, B. E., Klein, R., Lee, K. E., & Cruickshanks, K. J. (1999). Associations of performance-based and self-reported measures of visual function. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*, 6(1), 49-60.
- Klein, R., Klein, B. E., Tomany, S. C., Meuer, S. M., & Huang, G. H. (2002). Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*, 109(10), 1767-1779.
- Koch, K. R., Muether, P. S., Hermann, M. M., Hoerster, R., Kirchhof, B., & Fauser, S. (2011). Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.
- Lamoureux, E. L., Fenwick, E., Pesudovs, K., & Tan, D. (2010). The impact of cataract surgery on quality of life. *Curr Opin Ophthalmol*.
- Lee, B. S., Kymes, S. M., Nease, R. F., Jr., Sumner, W., Siegfried, C. J., & Gordon, M. O. (2008). The impact of anchor point on utilities for 5 common ophthalmic diseases. *Ophthalmology*, 115(5), 898-903 e894.
- Loewenstein, A. (2007). The significance of early detection of age-related macular degeneration: Richard & Hinda Rosenthal Foundation lecture, The Macula Society 29th annual meeting. *Retina*, 27(7), 873-878.
- Loewenstein, A., Malach, R., Goldstein, M., Leibovitch, I., Barak, A., Baruch, E., et al. (2003). Replacing the Amsler grid: a new method for monitoring patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 110(5), 966-970.
- Lotery, A., Xu, X., Zlatava, G., & Loftus, J. (2007). Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study. *Br J Ophthalmol*, 91(10), 1303-1307.
- Mangione, C. M. (2000). *The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (VFQ-25) - Version 2000*.
- Mangione, C. M., Lee, P. P., Gutierrez, P. R., Spritzer, K., Berry, S., & Hays, R. D. (2001). Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*, 119(7), 1050-1058.

- Mangione, C. M., Lee, P. P., Pitts, J., Gutierrez, P., Berry, S., & Hays, R. D. (1998). Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol*, 116(11), 1496-1504.
- Marella, M., Pesudovs, K., Keefe, J. E., O'Connor, P. M., Rees, G., & Lamoureux, E. L. (2010). The psychometric validity of the NEI VFQ-25 for use in a low-vision population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51(6), 2878-2884.
- Massof, R. W., & Fletcher, D. C. (2001). Evaluation of the NEI visual functioning questionnaire as an interval measure of visual ability in low vision. *Vision Res*, 41(3), 397-413.
- McClellan, C. M., Greenwood, R., & Bengner, J. R. (2006). Effect of an extended scope physiotherapy service on patient satisfaction and the outcome of soft tissue injuries in an adult emergency department. *Emerg Med J*, 23(5), 384-387.
- McKean-Cowdin, R., Varma, R., Wu, J., Hays, R. D., & Azen, S. P. (2007). Severity of visual field loss and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol*, 143(6), 1013-1023.
- Mitchell, P., Annemans, L., White, R., Gallagher, M., & Thomas, S. (2011). Cost effectiveness of treatments for wet age-related macular degeneration. *Pharmacoeconomics*, 29(2), 107-131.
- Mitchell, P., Wang, J. J., Foran, S., & Smith, W. (2002). Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 109(6), 1092-1097.
- Mulley, A. G., Jr. (1989). Assessing patients' utilities. Can the ends justify the means? *Med Care*, 27(3 Suppl), S269-281.
- Neubauer, A. S., Holz, F. G., Sauer, S., Wasmuth, T., Hirneiss, C., Kampik, A., et al. (2010). Cost-effectiveness of ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration in Germany: Model analysis from the perspective of Germany's statutory health insurance system. *Clin Ther*, 32(7), 1343-1356.
- Neubauer, A. S., Priglinger, S., Ullrich, S., Bechmann, M., Thiel, M. J., Ulbig, M. W., et al. (2001). Comparison of foveal thickness measured with the retinal thickness analyzer and optical coherence tomography. *Retina*, 21(6), 596-601.
- Norquist, J. M., Fitzpatrick, R., Dawson, J., & Jenkinson, C. (2004). Comparing alternative Rasch-based methods vs raw scores in measuring change in health. *Med Care*, 42(1 Suppl), I25-36.
- Notal Vision Ltd. (2004). *PreView PHP Bedienungsanleitung*: Carl Zeiss Meditec Inc.
- Olea, J. L., & Tunon, J. (2011). Patients with neovascular age-related macular degeneration in Spain display a high cardiovascular risk. *Eur J Ophthalmol*.
- Orr, P., Rentz, A. M., Margolis, M. K., Revicki, D. A., Dolan, C. M., Colman, S., et al. (2011). Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(6), 3354-3359.
- Pesudovs, K. (2006). Patient-centred measurement in ophthalmology--a paradigm shift. *BMC Ophthalmol*, 6, 25.
- Pesudovs, K., Gothwal, V. K., Wright, T., & Lamoureux, E. L. (2010). Remediating serious flaws in the National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *J Cataract Refract Surg*, 36(5), 718-732.
- Piermarocchi, S., Varano, M., Parravano, M., Oddone, F., Sartore, M., Ferrara, R., et al. (2011). Quality of Vision Index: a new method to appraise visual function changes in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*, 21(1), 55-66.

- Querques, G., Berboucha, E., Leveziel, N., Pece, A., & Souied, E. H. (2011). Preferential hyperacuity perimeter in assessing responsiveness to ranibizumab therapy for exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 95(7), 986-991.
- Querques, G., Querques, L., Rafaeli, O., Canoui-Poittrine, F., Bandello, F., & Souied, E. H. (2011). Preferential hyperacuity perimeter as a functional tool for monitoring exudative age-related macular degeneration in patients treated by intravitreal ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(9), 7012-7018.
- Regatieri, C. V., Branchini, L., & Duker, J. S. (2011). The Role of Spectral-Domain OCT in the Diagnosis and Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 42(4), S56-66.
- Revicki, D. A., Rentz, A. M., Harnam, N., Thomas, V. S., & Lanzetta, P. (2010). Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51(2), 712-717.
- Rosenfeld, P. J., Brown, D. M., Heier, J. S., Boyer, D. S., Kaiser, P. K., Chung, C. Y., et al. (2006). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 355(14), 1419-1431.
- Shah, V. A., Gupta, S. K., Shah, K. V., Vinjamaram, S., & Chalam, K. V. (2004). TTO utility scores measure quality of life in patients with visual morbidity due to diabetic retinopathy or ARMD. *Ophthalmic Epidemiol*, 11(1), 43-51.
- Sharma, S., Brown, G. C., Brown, M. M., Hollands, H., Robins, R., & Shah, G. K. (2002). Validity of the time trade-off and standard gamble methods of utility assessment in retinal patients. *Br J Ophthalmol*, 86(5), 493-496.
- Silva, R., Cachulo, M. L., Fonseca, P., Bernardes, R., Nunes, S., Vilhena, N., et al. (2011). Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularisation in the fellow eye: a 3-year follow-up study. *Ophthalmologica*, 226(3), 110-118.
- Smith, W., Assink, J., Klein, R., Mitchell, P., Klaver, C. C., Klein, B. E., et al. (2001). Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 108(4), 697-704.
- Smith, W., Mitchell, P., & Wang, J. J. (1997). Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol*, 25 Suppl 1, S13-15.
- SST Report Number 19. (2007). Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST Report Number 19. *Ophthalmic Epidemiol*, 14(4), 205-215.
- Tan, J. S., Mitchell, P., Smith, W., & Wang, J. J. (2007). Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 114(6), 1143-1150.
- Tomany, S. C., Wang, J. J., Van Leeuwen, R., Klein, R., Mitchell, P., Vingerling, J. R., et al. (2004). Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*, 111(7), 1280-1287.
- Vastardi, M. (2006). Quality in health services; measurement of patients' satisfaction in a cancer hospital. *J BUON*, 11(3), 335-340.
- Vingerling, J. R., Dielemans, I., Hofman, A., Grobbee, D. E., Hijmering, M., Kramer, C. F., et al. (1995). The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*, 102(2), 205-210.

- WHO. (1946, 12.06.2011 14:06 Uhr). Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19 June – 22 July 1946. from <http://www.who.int/suggestions/faq/en/>
- Witmer, A. N., Vrensen, G. F., Van Noorden, C. J., & Schlingemann, R. O. (2003). Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res*, 22(1), 1-29.
- www.precision-vision.com. (2011). Original Series ETDRS Charts. Retrieved 14.11.2011, 2011, from http://precision-vision.com/index.cfm?fuseaction=product.display&product_id=45

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 3.1: ETDRS Chart
- Abb. 3.2: Spectralis™ OCT bei Makuladegeneration
- Abb. 3.3: Spectralis™ OCT Aufnahme des selben Patienten nach der Therapie mit Ranibizumab
- Abb. 3.4: Hyperacuity Diagramm
- Abb. 3.5: Normale Retina (links) und AMD mit Anhebung der Photorezeptoren (rechte Seite)
- Abb. 3.6: Patient vor dem PreView PHP™
- Abb. 3.7: „Contour Map“ eines Auges mit AMD
- Abb. 4.1.: Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs
- Abb. 4.2: Prävalenz der Risikofaktoren für AMD im Patientenkollektiv
- Abb. 4.3: Visusverlauf während der Therapie
- Abb. 4.4: Subjektive Entwicklung des Visus im Verlauf
- Abb. 4.5: PreView PHP™ Gesamtwert bei Baseline und Follow-up
- Abb. 4.6: Subjektive Entwicklung der Metamorphopsien im Verlauf
- Abb. 4.7: Notenverteilung für „Zufriedenheit mit der Therapie“
- Abb. 4.8: Notenverteilung für „Subjektive Wirksamkeit“
- Abb. 4.9: Notenverteilung für „Betreuung durch die Klinik“
- Abb. 4.10: Frage an Patienten: „Hat Ihnen die Therapie geholfen?“
- Abb. 4.11: Frage an Patienten: „Würden Sie die Therapie fortsetzen?“
- Abb. 4.12: Frage an Patienten: „Würden Sie sich noch einmal für die Therapie entscheiden?“
- Abb. 4.13: VFQ-25 Gesamtwert bei Baseline und Follow-up
- Abb. 4.14: Veränderung VFQ-25 Gesamtwert in Punkten nach der Therapie (Baseline zu Follow-up)
- Abb. 4.15: Auswertung des EQ-5D nach europäischer VAS, deutschem TTO und deutscher VAS
- Abb. 4.16: Visuelle Analogskala, Werte bei Baseline und Follow-up
- Abb. 4.17: Vergleich subjektive Visusänderung und tatsächlicher Visusverlauf
- Abb. 4.18: Vergleich subjektive Änderung der Metamorphopsien und tatsächliche Veränderung im PHP™
- Abb. 4.19: Korrelation von objektiver Visusänderung und objektiver Änderung der Metamorphopsien
- Abb. 4.20: Korrelation von objektiver Visusänderung und objektiver Änderung der Lebensqualität
- Abb. 4.21: Vergleich von objektiver Änderung der Lebensqualität und objektiver Visusänderung
- Abb. 4.22: Vergleich von objektiver Änderung der Lebensqualität und subjektiver Visusänderung
- Abb. 4.23: Korrelation von objektiver Änderung der Lebensqualität und objektive Änderung der Metamorphopsien
- Abb. 4.24: Vergleich von objektiver Änderung der Lebensqualität und objektiver Metamorphopsienänderung
- Abb. 4.25: Vergleich von objektiver Änderung der Lebensqualität und subjektiver Änderung der Metamorphopsien

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Visuskonversionstabelle

Tabelle 3.2: Subskalen des VFQ-25 und zugehörige Items

Tabelle 4.1: Visusentwicklung und Unterteilung in die zwei Patientengruppen: „schlechteres“ und „besseres Auge behandelt“

Tabelle 4.2: VFQ-25 Gesamtwert bei Baseline und Follow-up in den beiden Patientengruppen

Tabelle 4.3: Nutzwerte EQ-5D, Standard Gamble, Time Trade-off und Visuelle Analogskala

Tabelle 4.4: Zusammenfassung der Ergebnisse

8.3 Fragebögen und Nutzwertinstrumente

Klinikum der Universität München

Augenklinik – Innenstadt

Direktor: Prof. Dr. med. Anselm Kampik

Ludwig_____
Maximilians–
Universität_____
München_____

LMU

Klinikum der Universität München • Augenklinik – Innenstadt
Mathildenstraße 8 • D-80336 München

Telefon (089) 5160-3811 (Pforte)
Telefax (089) 5160-5160 (Pforte)

Sehr geehrte/r Patientin/Patient,

wir möchten so gut wie möglich verstehen, wie Ihre Lebensqualität durch Ihr Sehvermögen beeinflusst wird. Ihre Angaben sind insbesondere wichtig, wenn es darum geht, neue Therapiemöglichkeiten zu bewerten. Die folgenden Fragen sollten daher so genau wie möglich beantwortet werden.

Die Fragen betreffen Ihr Sehvermögen und Ihre persönliche Zufriedenheit mit Ihrem Sehen. Bitte wählen Sie diejenige Antwort, die am besten zutrifft.

Nehmen Sie sich für jede Frage soviel Zeit, wie Sie benötigen (insgesamt etwa 10 min).

Und falls Sie Brillen- oder Kontaktlinsenträger sind: Bitte beantworten Sie die Fragen so, als ob Sie Ihre Brille oder Ihre Kontaktlinsen tragen würden.

Anleitung:

1. Es wäre am besten, wenn Sie den Fragebogen ohne fremde Hilfe ausfüllen.
2. Beantworten Sie bitte alle Fragen.
3. Kreuzen Sie die jeweils zutreffende Antwort an.
4. Wenn Sie sich bei einer Frage nicht ganz sicher sind: Geben Sie bitte die am ehesten zutreffende Antwort. Sie können an den Rand einen Kommentar schreiben.

Alle erhobenen Daten werden selbstverständlich streng vertraulich behandelt.

Kombinierter Fragebogen Utilities Version 5/2007



I. Allgemein

AUSWERTUNG

1. Wie schätzen Sie Ihre Gesundheit im Allgemeinen ein?

- ☐ Sehr gut 100
- ☐ Gut 75
- ☐ Befriedigend 50
- ☐ Ausreichend 25
- ☐ Schlecht 0

2. Wie beurteilen Sie Ihr derzeitiges Sehen mit beiden Augen (mit Brille oder Kontaktlinsen, falls Sie diese tragen)?

- ☐ Sehr gut 100
- ☐ Gut 80
- ☐ Befriedigend 60
- ☐ Ausreichend 40
- ☐ Schlecht 20
- ☐ Blind 0

3. Wie häufig machen Sie sich Gedanken über Ihr Sehvermögen?

- ☐ Gar nicht 100
- ☐ Selten 75
- ☐ Manchmal 50
- ☐ Sehr oft 25
- ☐ Immer 0

4. Haben Sie Schmerzen oder andere Beschwerden, wie Brennen, Kratzen oder Jucken, in den Augen oder im Augenbereich?

- ☐ Keine 100
- ☐ Geringe 75
- ☐ Mäßige 50
- ☐ Starke 25
- ☐ Sehr starke 0

II. Probleme im Alltag

5. Wie schwer fällt es Ihnen, die normale Schriftgröße einer Zeitung zu lesen?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten 100
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten 75
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten 50
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten 25
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr 0
- ☐ Ich lese (aus anderen Gründen) keine Zeitung missing data

6. Welche Schwierigkeiten haben Sie bei Alltagsbeschäftigungen, die ein gutes Sehen in der Nähe erfordern, wie z.B. Kochen, Nähen oder die Arbeit mit Werkzeugen?

- Überhaupt keine Schwierigkeiten 100
- Ein wenig Schwierigkeiten 75
- Deutliche Schwierigkeiten 50
- Sehr starke Schwierigkeiten 25
- Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr 0
- Ich gehe diesen Tätigkeiten (aus anderen Gründen) nicht nach missing data

7. Welche Schwierigkeiten haben Sie aufgrund Ihres Sehvermögens, in einem vollgestellten (überfüllten) Regal etwas zu finden?

- Überhaupt keine Schwierigkeiten 100
- Ein wenig Schwierigkeiten 75
- Deutliche Schwierigkeiten 50
- Sehr starke Schwierigkeiten 25
- Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr 0
- Ich suche keine Dinge in Regalen missing data

8. Wie schwer fällt es Ihnen, Straßenschilder oder die Namen von Geschäften zu erkennen?

- Überhaupt keine Schwierigkeiten 100
- Ein wenig Schwierigkeiten 75
- Deutliche Schwierigkeiten 50
- Sehr starke Schwierigkeiten 25
- Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr 0
- Trifft auf mich nicht zu missing data

9. Welche Schwierigkeit bereitet es Ihnen aufgrund Ihres Sehens, in der Dämmerung oder in der Nacht Stufen und Treppen hinabzusteigen?

- Überhaupt keine Schwierigkeiten 100
- Ein wenig Schwierigkeiten 75
- Deutliche Schwierigkeiten 50
- Sehr starke Schwierigkeiten 25
- Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr 0
- Trifft auf mich nicht zu missing data

10. Welche Schwierigkeiten haben Sie aufgrund Ihres Sehens, Dinge im Vorbeigehen zu erkennen?

- | | |
|--|--------------|
| ○ Überhaupt keine Schwierigkeiten | 100 |
| ○ Ein wenig Schwierigkeiten | 75 |
| ○ Deutliche Schwierigkeiten | 50 |
| ○ Sehr starke Schwierigkeiten | 25 |
| ○ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr | 0 |
| ○ Trifft auf mich nicht zu | missing data |

11. Welche Schwierigkeiten bereitet es Ihnen aufgrund Ihres Sehens, die Reaktion von Menschen zu beurteilen, wenn Sie diese ansprechen?

- | | |
|--|--------------|
| ○ Überhaupt keine Schwierigkeiten | 100 |
| ○ Ein wenig Schwierigkeiten | 75 |
| ○ Deutliche Schwierigkeiten | 50 |
| ○ Sehr starke Schwierigkeiten | 25 |
| ○ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr | 0 |
| ○ Trifft auf mich nicht zu | missing data |

12. Welche Schwierigkeiten bereitet es Ihnen aufgrund Ihres Sehens, Kleidung aus dem Schrank zu nehmen und mit anderen Kleidungsstücken zu kombinieren?

- | | |
|--|--------------|
| ○ Überhaupt keine Schwierigkeiten | 100 |
| ○ Ein wenig Schwierigkeiten | 75 |
| ○ Deutliche Schwierigkeiten | 50 |
| ○ Sehr starke Schwierigkeiten | 25 |
| ○ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr | 0 |
| ○ Trifft auf mich nicht zu | missing data |

13. Welche Schwierigkeiten haben Sie aufgrund Ihres Sehens bei Einladungen oder im Restaurant?

- | | |
|--|--------------|
| ○ Überhaupt keine Schwierigkeiten | 100 |
| ○ Ein wenig Schwierigkeiten | 75 |
| ○ Deutliche Schwierigkeiten | 50 |
| ○ Sehr starke Schwierigkeiten | 25 |
| ○ Wegen meiner Sehschwäche gehe ich auf keine Einladungen / ins Restaurant | 0 |
| ○ Trifft auf mich nicht zu | missing data |

14. Welche Schwierigkeiten haben Sie aufgrund Ihres Sehens Kinofilme, Theaterstücke oder Sportveranstaltungen anzuschauen?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten 100
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten 75
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten 50
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten 25
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr 0
- ☐ Trifft auf mich nicht zu missing data

15. Fahren Sie derzeit Auto?

- ☐ Ja → gehen Sie zu Frage 15c
- ☐ Nein

15a. Falls Nein: Sind Sie nie Auto gefahren oder haben Sie aufgehört, Auto zu fahren?

- ☐ Nie Auto gefahren → gehen Sie zu Frage 17
- ☐ Aufgehört

15b. Wenn Sie aufgehört haben, Auto zu fahren: Was war der hauptsächliche Grund dafür?

- ☐ Aufgrund meiner Sehschwäche 0 → gehen Sie zu Frage 17
- ☐ Wegen anderer Gründe missing data → gehen Sie zu Frage 17
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche und aus anderen Gründen → gehen Sie zu Frage 17

15c. Wenn Sie derzeit Auto fahren: Welche Schwierigkeiten bereitet es Ihnen, während des Tages in bekannter Umgebung Auto zu fahren?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten 100
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten 75
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten 50
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten 25

16. Welche Schwierigkeiten haben Sie mit dem Autofahren in der Nacht?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten 100
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten 75
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten 50
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten 25
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich nachts nicht mehr Auto fahren 0
- ☐ Trifft auf mich nicht zu missing data

16a. Welche Probleme bereitet es Ihnen, in schwierigen Situationen (schlechtes Wetter, Berufsverkehr, Stau) Auto zu fahren?

- | | |
|--|--------------|
| <input type="radio"/> Überhaupt keine Schwierigkeiten | 100 |
| <input type="radio"/> Ein wenig Schwierigkeiten | 75 |
| <input type="radio"/> Deutliche Schwierigkeiten | 50 |
| <input type="radio"/> Sehr starke Schwierigkeiten | 25 |
| <input type="radio"/> Wegen meiner Sehschwäche kann ich in diesen Situationen nicht mehr Auto fahren | 0 |
| <input type="radio"/> Trifft auf mich nicht zu | missing data |

III. Generelle Probleme mit dem Sehen

17. Schaffen Sie aufgrund Ihres Sehvermögens weniger als Sie möchten?

- | | |
|--------------------------------|-----|
| <input type="radio"/> Immer | 0 |
| <input type="radio"/> Meistens | 25 |
| <input type="radio"/> Manchmal | 50 |
| <input type="radio"/> Selten | 75 |
| <input type="radio"/> Nie | 100 |

18. Können Sie, bedingt durch Ihr Sehen, nicht mehr so lange arbeiten oder Dinge erledigen?

- | | |
|--------------------------------|-----|
| <input type="radio"/> Immer | 0 |
| <input type="radio"/> Meistens | 25 |
| <input type="radio"/> Manchmal | 50 |
| <input type="radio"/> Selten | 75 |
| <input type="radio"/> Nie | 100 |

19. Werden Sie durch Schmerzen oder andere Beschwerden (Brennen, Kratzen oder Jucken) in den Augen oder im Augenbereich von dem, was Sie tun wollen, abgehalten?

- | | |
|--------------------------------|-----|
| <input type="radio"/> Immer | 0 |
| <input type="radio"/> Meistens | 25 |
| <input type="radio"/> Manchmal | 50 |
| <input type="radio"/> Selten | 75 |
| <input type="radio"/> Nie | 100 |

20. Wegen meiner Sehschwäche bleibe ich die meiste Zeit zu hause.

- | | |
|--|-----|
| <input type="radio"/> Trifft voll zu | 0 |
| <input type="radio"/> Trifft meistens zu | 25 |
| <input type="radio"/> Ab und zu | 50 |
| <input type="radio"/> Eigentlich nicht | 75 |
| <input type="radio"/> Überhaupt nicht | 100 |

21. Wegen meiner Sehschwäche bin ich oft deprimiert.

- Trifft voll zu 0
- Trifft meistens zu 25
- Ab und zu 50
- Eigentlich nicht 75
- Überhaupt nicht 100

22. Wegen meiner Sehschwäche habe ich viele Dinge nicht mehr unter Kontrolle.

- Trifft voll zu 0
- Trifft meistens zu 25
- Ab und zu 50
- Eigentlich nicht 75
- Überhaupt nicht 100

23. Wegen meiner Sehschwäche muss ich zu oft darauf vertrauen, was andere Menschen mir sagen.

- Trifft voll zu 0
- Trifft meistens zu 25
- Ab und zu 50
- Eigentlich nicht 75
- Überhaupt nicht 100

24. Wegen meiner Sehschwäche bin ich häufig auf die Hilfe anderer angewiesen.

- Trifft voll zu 0
- Trifft meistens zu 25
- Ab und zu 50
- Eigentlich nicht 75
- Überhaupt nicht 100

25. Ich mache mir Gedanken darüber, dass ich mich oder andere wegen meiner Sehschwäche in unangenehme Situationen bringe.

- Trifft voll zu 0
- Trifft meistens zu 25
- Ab und zu 50
- Eigentlich nicht 75
- Überhaupt nicht 100

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

Beweglichkeit und Mobilität**mobility: 1**

- ☒ Ich habe keine Probleme herumzugehen
- ☐ Ich habe einige Probleme herumzugehen
- ☐ Ich bin ans Bett gebunden

Für sich selber sorgen**self-care: 2**

- ☐ Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- ☒ Ich habe einige Probleme, mich zu waschen oder mich anzuziehen
- ☐ Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)**usual activities: 2**

- ☐ Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- ☒ Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- ☐ Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Schmerzen/Körperliche Beschwerden**pain/discomfort: 1**

- ☒ Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- ☐ Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- ☐ Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

Angst/Niedergeschlagenheit**anxiety/depression: 3**

- ☐ Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- ☐ Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- ☒ Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Kodierung der Antworten zur Eingabe in EQ-5D Calculator: 12213

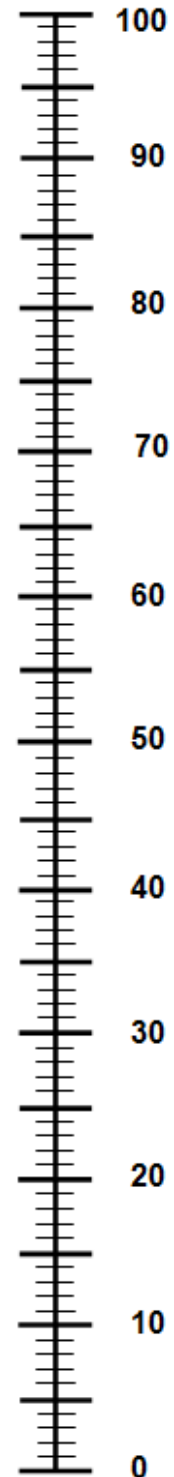
VAS

Wir bitten Sie Ihr Sehvermögen aus Ihrer persönlichen Sicht einzuschätzen. Um die Einschätzung, wie gut oder schlecht Ihr Sehen ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Das beste Sehvermögen, das Sie sich vorstellen können, ist mit "100" gekennzeichnet, das schlechteste mit "0".

Bitte markieren Sie den Punkt auf der Skala, der Ihr aktuelles Sehvermögen am besten wiedergibt.

Ihr Sehen

Bestmögliches/perfektes
Sehen



Blindheit

Time trade-off

Pat.Nr.: _____ Datum: _____ Messzeitpunkt: ☐ **vor 1. Inj.** ☐ **nach 3. Inj.**

1. Wie viele Jahre denken Sie, werden Sie noch leben?

Ungefähr _____ Jahre.

2. Wie viele dieser Jahre wären Sie bereit herzugeben, wenn Sie im Gegenzug dazu eine neue Technologie nutzen könnten, die Ihr Sehvermögen komplett wiederherstellt, so dass Sie bis zum Lebensende normal sehen können?

_____ Jahre.

9 Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. A. Kampik bedanke ich mich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die Möglichkeit der Durchführung der Dissertation an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Besonders bedanken möchte ich mich bei den Herren PD Dr. med. Ch. Hirneiß und Dr. med. A. Wolf für die unermüdliche Unterstützung und freundliche Ermutigung während der Entstehung dieser Arbeit. Sie standen mir stets motivierend zur Seite und haben durch ihr Engagement im Rahmen der Betreuung maßgeblich zur Fertigstellung beigetragen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. M. Schaumberger für die immerwährende Unterstützung bei der Behebung von Computerproblemen und die Beantwortung statistischer Fragen bedanken. Mein aufrichtiger Dank gilt außerdem Herrn Dipl. Stat. Christoph Bernau für die wertvollen Ratschläge bei der statistischen Auswertung.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Herrn Prof. W. Sumner und Prof. S. Kymes von der Washington University School of Medicine, St. Louis, die uns die Software „X-Trade“ für die Erfassung der Standard Gamble-Nutzwerte zur Verfügung gestellt haben. Mein Dank gilt weiterhin Herrn Prof. R. Rosen von der New York Eye and Ear Infirmary und Herrn O. Rafaeli, MD von Notal Vision Ltd., Tel Aviv für die Hilfe bei der Auswertung der Ergebnisse des PreView PHP™.

Ein herzliches Dankeschön allen Mitarbeitern der Augenklinik der Universität München, die dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema mit Freuden bearbeiten konnte, sowie allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben und ohne deren Mitarbeit diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und bei meinen Freunden bedanken, die mich während des Entstehens dieser Arbeit unterstützt und angespornt haben.